Aus dem Institut
für Sozialmedizin und Epidemiologie
des Bundesgesundheitsamtes
Leiter: Prof.Dr. H. Hoffmeister

VORKOMMEN VON ZINKMANGEL BEI DIABETES MELLITUS VOM TYP I

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
am Fachbereich 3
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Wolfgang Borchers
aus Dortmund

1986

Aus dem Institut für
Sozialmedizin und Epidemiologie
des Bundesgesundheitsamtes
Leiter: Prof. Dr. H. Hoffmeister

VORKOMMEN VON ZINKMANGEL BEI DIABETES MELLITUS VOM TYP I

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
am Fachbereich 3
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Wolfgang Borchers
aus Dortmund

Referent : Prof. Dr.med. K.E. Bergmann

Korrefrent : Prof. Dr. med. E. Köttgen

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 26. 11. 1986

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	5
1.1	Vorbemerkungen über den Diabetes mellitus vom Typ I	5
1.2	Glucose-Toleranz-Test	6
1.3	Bedeutung des Zinks für Insulin und die Glucosetoleranz	7
1.4	Bedeutung des Zinks für das Wachstum	8
1.5	Zusammenfassung	8
1.6	Anliegen der Untersuchung	9
2.	Patienten und Methoden	10
2.1	Patienten	10
2.2	Begründung der Parameterauswahl	12
2.3	Nachweismethoden	12
2.4	Statistische Methoden	16
3.	Ergebnisse	21
3.1	Serumzink	21
3.2	Gesamteiweiß	23
3.3	Alkalische Phosphatase	25
3.4	Lactat-Dehydrogenase	25
3.5	Leucin-Arylamidase	26
3.6	Aldolase	28
3.7	Lipase	28
3.8	Transferrin	29
3.9	IgA	29
3.10	IgG	29
3.11	IgM	29
3.12	Albumin	30
3.13	Coeruloplasmin	30
3.14	α_2-Makroglobulin	30
3.15	Retinolbindendes Protein	31
3.16	Eiweißelektrophorese	31
3.17	HbA_1w	32
3.18	Parameter 3.3 bis 3.17 zum Gesamteiweißverhalten	32
3.19	Perzentilenbereiche der Parameter	33
3.20	Wachstum	34

		Seite
4.	Diskussion	36
4.1	Serumzink	37
4.1.1	Nüchternwerte	37
4.1.2	Oraler Glucose-Toleranz-Test/Serumzink	37
4.2	Gesamteiweiß	37
4.3	Alkalische Phosphatase	38
4.4	Lactat-Dehydrogenase	39
4.5	Leucin-Arylamidase	39
4.6	Aldolase	39
4.7	Lipase	40
4.8	Transportproteine des Plasmazinks	40
4.9	Immunglobuline	40
4.10	Coeruloplasmin	41
4.11	Retinolbindendes Protein	41
4.12	Eiweißelektrophorese	42
4.13	HbA_1w	42
4.14	Wachstum	42
5.	Zusammenfassung	43
6.	Literatur	45
7.	Urliste	55

1. Einleitung

1.1 Vorbemerkung über den Diabetes mellitus vom Typ I

Der Diabetes mellitus ist auch im Kindesalter keine nosologische Einheit. Sehr unterschiedliche Verlaufsformen werden unter diesem Begriff subsumiert (Weber, 1980).
Obwohl der Diabetes mellitus vom Typ I im Vergleich zum Diabetes mellitus vom Typ II eine seltene Erkrankung ist, so muß der Diabetes mellitus vom Typ I als die häufigste endokrinologische Erkrankung des Kindes- und Jugendalters angesehen werden (Hürter, 1982).

Ob der juvenile Diabetes an Häufigkeit noch zunimmt und gegebenenfalls aus welchen Gründen, kann derzeit wohl noch nicht eindeutig beantwortet werden (Weber, 1980; Hürter, 1982; Rosenkranz, 1971; Mehnert et al., 1971).
In Mitteleuropa tritt der Diabetes mellitus vom Typ I bei etwa 50-100 von 100.000 Kindern auf (Weber, 1980; Hürter, 1982).
Virusinfektionen, genetische und immunologische Faktoren werden für die Entstehung des Diabetes mellitus vom Typ I verantwortlich gemacht.
Einen völlig neuen Aspekt ergaben isländische Untersuchungen, die einen Zusammenhang zwischen Verzehr von gepökeltem Schaffleisch im Zeitraum von Konzeption und Schwangerschaft bei den Eltern und dem Auftreten des Diabetes mellitus vom Typ I bei deren Kindern nachwiesen. Ein vermehrtes Auftreten von Diabetes bei den Eltern wurde nicht festgestellt.
Aus Hauptwirksubstanz im Pökelfleisch wurden N-Nitrosamine genannt (Helgason und Jonasson, 1981; Helgason et al., 1982).
Vor Einführung der Insulintherapie war die Lebenserwartung diabetischer Kinder auf maximal 2 Jahre nach der Diabetesmanifestation begrenzt. Für Kinder und Jugendliche mit Diabetes sind derzeit rund 70% der normalen Lebenserwartung anzusetzen (Struwe, in Bachmann et al., 1980).
Lebensbegrenzend sind hier vor allem die Folgen der Mikroangiopathie, besonders der diabetischen Nephropathie. Die Mitarbeit und die altersgemäße Einsicht der Kinder und Jugendlichen, die Ernährungsdisziplin, die regelmäßige Insulininjektion, die häusliche und klinische Kontrolle sind die wesentlichen prophylaktischen Ansatzpunkte (Hürter, 1982; Drash et al., 1981; Pallauf et al., 1976).

Die Qualität der Stoffwechselführung als Ergebnis oben angegebener Bemühungen ist von entscheidender Bedeutung für die Prophylaxe der Mikroangiopathie und damit für die Prognose des juvenilen Insulinmangeldiabetes (Bachmann et al., 1980; Hürter, 1982).
So wurden in Studien bei mäßiger und schlechter Stoffwechselführung zehnfach höhere Frequenzen schwerer Retinopathieformen und sechzehnfach häufigeres Auftreten der Nephropathie gefunden (Übersicht bei Strüwe, in Bachmann et al., 1980).

1.2 Glucose-Toleranz-Test

Die Früherfassung von latent diabetischen Störungen noch vor Eintritt der permanenten Glucosurie und deren rechtzeitige Behandlung ist aus prognostischen Gründen besonders beim Typ II-Diabetes mellitus von großer Bedeutung (Schöffling und Petzhold, 1977; Schwalb et al., 1981; Jameson, 1976). Beim Diabetes mellitus vom Typ I eignet sich der orale Glucose-Toleranz-Test für die Quantifizierung der Restaktivität des Inselorgans, aber auch zur Abgrenzung gegen den Typ II Diabetes im Jugendalter (MODY).
Die Regulationsstörung beim Diabetes mellitus erfaßt primär die Glucose-Insulin-Homöostase. Bei Fehlen von Belastungen, die auf den Regelkreis einwirken und ihn aus dem Gleichgewicht zu bringen suchen, kann also offenbar auch ein gestörter Regelmechanimus die Blutglucosekonzentration noch auf dem Basalniveau halten. Aus diesem Grund ist der Nüchternblutzucker meist ungeeignet, um eine frühzeitige Diagnose des Diabetes mellitus zu stellen. Häufig kommt es erst bei Zufuhr von Nahrung zu einer Störung des homöostatischen Gleichgewichtes.
Bei den Provokationstests zur Frühdiagnose und Differenzierung des Diabetes mellitus wird die Glucose-Insulin-Homöostase aus dem Gleichgewicht gebracht, und es wird letztlich beobachtet, wie lange der Regelkreis braucht, um mit der Störung fertig zu werden. Dies bedeutet, daß die Störungen nicht so sehr vom Einwirken der Störgröße zu Beginn der Belastung zu erwarten sind, sondern daß eine verzögerte Normalisierung die wichtigere Aussage über die Funktionsfähigkeit des Regelkreises darstellt (Schöffling und Petzhold, 1977).

Nur der orale Glucose-Toleranztest beschreitet den physiologischen Weg der Nahrungszufuhr und prüft daher sämtliche für den Regelmechanismus wichtigen Faktoren. Die Stimulation der Insulinsekretion erfolgt nicht nur über den Anstieg der Blutglucosekonzentration, sondern auch durch Enterohormone, die bereits im Darm während der Glucose-Resorption freigesetzt werden (Hürter, 1982; Roth et al., 1975a; Schwarz et al., 1976).

Die Angaben über die Dosierung der Glucose sind nicht einheitlich. Sie liegen jedoch in der Regel zwischen 1,75 - 2,0 g Glucose/kg Körpergewicht (Hürter, 1982; Mehnert, 1971; Rosenkranz, 1971; Rosenbloom, 1981).
Nach den Vorschlägen der National Diabetic Data Group 1979 und der European Study Group for Diabetic Epidemiology 1980 wird der Diabetes mellitus bei Kindern anhand folgender Grenzwerte definiert:

	Nüchternwerte	2-Stundenwerte
Plasma	$\leqq$ 140 mg/dl	$\geqq$ 200 mg/dl
venöses Blut	$\leqq$ 120 mg/dl	$\geqq$ 180 mg/dl
Capillarblut	$\leqq$ 120 mg/dl	$\geqq$ 200 mg/dl

IGT = Impaired Glucose tolerance

Eine festgestellte verminderte Glucose-Toleranz ist nicht mit einer diabetischen Stoffwechsellage zu verwechseln. Die IGT soll die Begriffe subklinisch, chemischer und asymptomatischer Diabetes ersetzen, da nur 0-11% aller Kinder mit einer IGT einen Diabetes entwickeln und von daher eine verminderte Glucose-Toleranz nicht zwangsläufig als Vorstadium eines Diabetes angesehen werden sollte (Hürter, 1982).

Eine IGT wird anhand folgender Grenzwerte definiert:

	Nüchternwerte	2-Stundenwerte
Plasma	≤ 140 mg/dl	≥ 140 mg/dl
venöses Blut	≤ 120 mg/dl	≥ 120 mg/dl
Capillarblut	≤ 120 mg/dl	≥ 120 mg/dl

1.3 Bedeutung des Zinks für Insulin und die Glucosetoleranz

Insulin ist ein Zinkmetalloprotein. Kristallinisiertes Insulin enthält ungefähr 0,5% Zink (Engelhard und Kief, 1970). Die Bedeutung des Zinks für die Strukturstabilität des Insulins darf als erwiesen betrachtet werden (Harding et al., 1966; Howell et al., 1973; Ludvigsen et al., 1979).

Weiterhin scheint Zink vor der Ausschleusung des Insulins aus den ß-Zellen des Pankreas von dem Zink-Insulin-Komplex gelöst zu werden. Im Tierversuch zeigten nach Glucose- und Insulingaben Zink, extrahierbares Insulin und die Granula der ß-Zellen gleichlaufende Veränderungen sowohl in der Phase der Degranulierung, als auch in derjenigen der Regranulierung (Engelhard und Kief, 1970; Adler et al., 1980).

Bei Ratten findet man unter Zinkmangel eine beeinträchtigte Glucosetoleranz (Quartermann et al., 1966; Roth und Kirchgessner, 1981; Arquilla et al., 1978; Hendricks et al., 1972; Roth et al, 1975; Briggs et al., 1973; Caughey, 1973).

Die Bedeutung des Zinks beim Diabetes mellitus des Menschen ist ungeklärt; Angaben über die Urinzinkkonzentration sind uneinheitlich.

Während sich einmal keine signifikanten Unterschiede in der Urin- und Serumzinkkonzentration bei Kindern und Jugendlichen vor und nach einsetzender Insulinbehandlung feststellen ließen (Alexander, 1979), erhöhten sich vorher erniedrigte Serumzinkkonzentrationen bei jugendlichen Diabetikern nach Insulinbehandlung (Hägglöf et al., 1978), beziehungsweise normalisierten sich sogar (Amador et al., 1975).

Der naheliegende Schluß, die Ursache der erniedrigten Serumzinkkonzentrationen diabetischer Kinder und Jugendlicher auf die Hyperzinkurie zurückzuführen, erwies sich als nicht schlüssig. So konnte zwar eine bis zu 70% erhöhte Zinkurie im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe festgestellt werden, doch unterschieden sich die Serumzinkkonzentrationen in der diabetischen und der gesunden Gruppe nicht signifikant (Sandstead et al., 1969; Khattab et al., 1976).

1.4 Bedeutung des Zinks für das Wachstum

Anfang der 60er Jahre konnten Prasad et al. durch gezielte Supplementierung nachweisen, daß Minderwuchs, verzögerte Geschlechtsreifung, Hautveränderungen, sowie Hepato- und Splenomegalie bei ägyptischen Jugendlichen auf Zinkmangel zurückzuführen war; das heißt, eine Normalisierung der oben beschriebenen Symptome, als auch der vorher erniedrigten Serum- und Haarzinkwerte trat nach Supplementierung ein (Prasad et al., 1976; Hambidge et al., 1977; Hambidge 1981; Dick et al., 1977; Draminsky et al., 1978). Spätere Untersuchungen gaben genauere Einblicke in die Unentbehrlichkeit von Zink für die DNS- und RNS-Synthese (Sandstead and Rinaldi, 1969; Solomons et al., 1976).
Widersprüchlich waren Untersuchungen über die Höhe des Serumzinks während des Wachstums bei Kindern und Jugendlichen, als auch über die Bedeutung des Zinks für das Wachstum bei normalen, vor allem aber marginalem Zinkversorgungszustand.
Einerseits wurden während des Wachstums erniedrigte Serumzinkkonzentrationen festgestellt (Butrimovitz et al., 1977), andere Studien wiesen konstante oder sogar konstant hohe Serumzinkspiegel nach (Hellwege, 1971; Persigehl et al., 1974; Rhode et al., 1979; Bergmann et al., 1979a).
Festlegung und Deutung marginaler Zinkversorgungszustände wird nicht nur durch die tagesrhythmischen Schwankungen des Serumzinkspiegels, sondern auch durch starke Schwankungen desselben bei verschiedenen Erkrankungen erschwert (Hellwege, 1971).
So ist Vorsicht geboten beim Schluß von selbst niedrigen Serumzinkwerten auf die Diagnose Zinkmangel (Spears et al., 1976).

1.5 Zusammenfassung der Beobachtungen zur Beziehung Zink-Diabetes

In Zusammenfassung dieser Befunde läßt sich feststellen, daß Zink für die Strukturstabilität des Insulins benötigt wird.
Wenn die Frage nach einem Zusammenhang Zink - Wachstum gestellt wird, so ist sie aufgrund der beobachteten Hyperzinkurie diabetischer Kinder und Jugendlicher bei dieser Gruppe von besonderem Interesse, da die Hyperzinkurie zu einer Verarmung des Organismus am Zink führen könnte.
Es ist möglich, aber keinesfalls erwiesen, daß Zinkmangel mit der Entstehung des Diabetes mellitus und seinen Komplikationen in Beziehung steht. Welche Rolle dabei einer Hyperzinkurie zukommt, ist unklar.
Tabelle 1.0 vermittelt einen Überblick über gesundheitliche Auswirkungen eines Zinkmangels, wie sie bei Mensch und Tier beobachtet worden sind.

Tabelle 1.0

Klinische Symptome eines Zinkmangels bei Mensch und Tier

Klinische Symptome	Tier	Mensch	
		beobachtet	erwiesen
Anorexie	+	+	+
Hypogeusie	–	+	+
Wachstumsstörungen			
der Körpermasse	+	+	+
des Gehirns	+	–	–
des Knochens	+	–	–
Parakeratose	+	+	+
gestörtes Haarwachstum	+	+	+
verzögerte Geschlechtsreife	+	+	+
männliche Sterilität	+	(+)	–
weibliche Sterilität	+	+	–
Aborte	+	+	–
abnormer Geburtsverlauf	+	+	–
starke Nachblutungen	+	+	–
gestörtes matern. Verhalten	+	–	–
angeborene Mißbildungen	+	+	–
verzögerte Wundheilung	+	+	–
Verhaltensstörungen	+	–	–
Arteriosklerose	–	+	–
verminderte Glucosetoleranz	+	–	–

Bergmann et al., 1979a; Strain et al., 1966; Kirchgessner et al., 1980; Sandstead and Rinaldi, 1969.

1.6 Anliegen dieser Untersuchungen

Die vorliegende Arbeit an 24 Kindern mit neuentdecktem (KND) und 53 Kindern mit langzeitbetreutem Diabetes mellitus (KLD) der Diabetikerambulanz (Alter: 5-17Jahre) der Berliner Universitätskinderklinik sollte prüfen, ob sich deren Serumzinkwerte von denen stoffwechselgesunder Kinder unterscheiden und wie häufig erniedrigte Werte vorkommen. Darüberhinaus sollte die Beziehung der Serumzinkkonzentration zu einer Reihe von Zinkmetalloproteinen analysiert werden, die man als sogenannte Leitenzyme beziehungsweise -proteine für den Zinkversorgungszustand auffassen kann. Die 24 KND erhielten nach Stoffwechselkompensation einen oralen Glucose-Toleranz-Test. Durch diese Routine-

untersuchung sollte der Diabetes dieser Patienten differenziert beurteilt, daneben aber auch das Verhalten des Serumzinks während der Glucosebelastung ermittelt und mit dem einer Gruppe stoffwechselgesunder Kinder diabetischer Eltern verglichen werden. Da während des Verlaufs einer diabetischen Erkrankung eine geringgradige Reduktion der Größenentwicklung auftritt, die später jedoch teilweise wieder aufgeholt wird (Hürter, 1982), sollte die Frage der Größenentwicklung dieser Kinder in diese Untersuchung miteingehen. Da angiopathische Komplikationen zu den großen Problemen in der Behandlung des Diabetes gehören, verdient eine Studie eventuell besondere Beachtung, die bei atherosklerotischen und anderen arteriellen Erkrankungen erniedrigte Zinkwerte im Serum fand. Weiterhin wurde in dieser Studie eine Verbesserung des Krankheitsbildes nach Zink-Therapie beschrieben (Pories, et al., 1967).

2. Patienten und Methoden

2.1 Patienten

24 neuentdeckte (KND) und 53 langzeitbetreute (KLD) Kinder und Jugendliche mit einem Diabetes mellitus vom Typ I waren die Patienten der vorliegenden Studie. Im Rahmen ihrer klinischen Betreuung in der diabetologischen Spezialabteilung der Kinderklinik der Freien Universität Berlin, wurde zur Kontrolle von Routineparametern nüchtern oder anläßlich eines oralen Glucosetoleranztestes Blut entnommen. Die 24 neuentdeckten diabetischen Kinder und Jugendlichen erhielten nach ihrer Stoffwechselkompensation routinemäßig einen oralen Glucosetoleranztest. Die vorliegende Arbeit machte also keine zusätzliche Venenpunktion notwendig.

Die Ergebnisse des oralen Glucose-Toleranz-Testes der neuentdeckten diabetischen Kinder wurde mit den Ergebnissen des gleichen Testes an 21 stoffwechselgesunden Kindern diabetischer Eltern verglichen. Diese Kinder wurden im Rahmen einer Früherkennungsuntersuchung mit eigenem und dem Einverständnis ihrer Eltern diesem Test unterzogen. Ihre Eltern waren Patienten der Diabetiker Ambulanz der Johann-Wolfgang von Goethe-Universität in Frankfurt.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde venöses Vollblut der neuentdeckten diabetischen Kinder untersucht, welches nüchtern, nach 1 und nach 2 Stunden nach Glucose-Toleranz-Testbeginn abgenommen worden war.

Von den 53 langzeitbetreuten diabetischen Kindern in nüchternem Zustand wurde ebenfalls venöses Vollblut untersucht.

Das venöse Blut wurde zentrifugiert (10 Minuten bei etwa 3000 U/m); das Serum wurde tiefgefroren und später in Serien mit anderen Proben gemeinsam analysiert.

Bei sehr ängstlichen Kindern wurde auf die Mitentnahme von Blut für diese Untersuchung verzichtet.

Testbedingungen für den oralen Glucose-Toleranz-Test:

- Ruhe
- dreitägige Vorperiode unter Vermeidung von Nahrungsexzessen
- 12-stündiges Fasten vor dem Test
- normale körperliche Aktivitäten vor dem Test
- möglichst keine Medikamente seit drei Tagen vor Testbeginn
- keine erhöhte Körpertemperatur, kein Fieber
- kein Rauchen während des Testes
- möglichst Testdurchführung vormittags zwischen 8-9 Uhr
- Einnahme der Glucose innerhalb von 5 Minuten
- Blutentnahme mindestens nach der 1. und 2. Stunde

Die Tabelle 2.1-1 gibt Auskunft über die untersuchten Parameter und die Zeitpunkte ihrer Bestimmung.

Tabelle 2.1-1

Untersuchte Parameter und die Zeitpunkte ihrer Bestimmung

Die Bestimmung einzelner Parameter nach 60, beziehungsweise 120 Minuten nach dem Beginn des oralen Glucose-Toleranz-Testes bezieht sich nur auf die diesem Test unterworfenen neuentdeckten diabetischen Kinder. Bei den langzeitbetreuten diabetischen Kindern wurde nur der Nüchternwert, hier auch als 0 Minutenwert bezeichnet, bestimmt.

	0	60	120	Minuten
Zink	+	+	+	
AP	+	+	+	
Albumin	+	+	+	
LHD	+			
LAP	+			
Aldolase	+			
Lipase	+			
Transferrin	+			
IgA	+			
IgG	+			
IgM	+			
Coeruloplasmin	+			
α_2-Makroglobulin	+			
Retinolbindendes Protein RBP	+			
HbA_1w	+			
Gesamteiweiß	+			

2.2 Begründung der Parameterauswahl

2.2.1 Untersuchte Enzyme

Zahlreiche Studien über die Funktion des Zinks zeigen, daß Zink nicht nur Bestandteil einer Anzahl von Metalloenzymen ist, sondern auch als Cofaktor eine Reihe anderer Enzyme aktiviert. Einen Überblick darüber gibt die Tabelle 2.2.1-1 an.
Nicht alle zinkabhängigen Enzyme werden bei Zinkmangel in allen Geweben in gleichem Ausmaß beeinflußt, da die Reaktion dieser Enzyme durch die unterschiedliche Affinität für Zink wie auch durch die Umsatzrate in den Zellen bestimmt wird (Kirchgessner et al., 1980; Himmelhoch, 1969; Lopes-Virella, 1981; Pekarek et al., 1979).

Störungen des Fettstoffwechsels wurden im Tierexperiment in Zusammenhang mit Zinkmangel gebracht, vor allem stark erhöhte Triglyceridkonzentrationen im Serum (Roth, 1977; Quartermann, 1972). Bekanntlich sind auch beim Diabetes mellitus neben erhöhten freien Fettsäuren die Triglyceride erhöht. Im Rahmen dieser Arbeit wurde deshalb die Aktivität der Lipase mitbestimmt.

2.2.2 Untersuchte Proteine

Das Plasmazink ist zu 30-40% fest an α_2-Makroglobulin und an Transferrin und zu 60-70% relativ locker an Albumin gebunden (Kirchgessner et al., 1980; Parisi et al., 1970). Der Frage, ob bei den untersuchten Kindern die Transportproteine in Beziehung zu ihrer Serumzinkkonzentration stand, wurde nachgegangen. Die größere Infektanfälligkeit diabetischer Kinder gab Anlaß zur Untersuchung der Immunglobuline und deren Beziehung zur Serumzinkkonzentration. Zusammenhänge zwischen Zinkstatus und Vitamin A-Transport werden vermutet (Jacob et al., 1978; Palin et al., 1979; Smith et al., 1973). Im Plasma zirkuliert Vitamin A vorwiegend am Retinolbindenden Protein RBP.

Neuere Untersuchungen weisen auf die Bedeutung von Wechselwirkungen zwischen Zink und Kupfer hin, selbst dann, wenn die Cu-Versorgung ausreichend ist (Kirchgessner et al., 1980). Zudem wird das Verhältnis Zn/Cu zueinander im Zusammenhang mit Hypercholesterinämie und mit der Ätiologie der Atherosklerose diskutiert (Kirchgessner, 1979; Henkin, 1971). Coeruloplasmin wurde deshalb als ein Parameter des Kupferversorgungszustandes mitgemessen.

2.3 Nachweismethoden

2.3.1 Zink

Zink wurde mit Hilfe der Atomabsorptionsspektrometrie (AAS 420 der Firma Perkin-Elmer & Co.) bestimmt. Die Atomarisierung erfolgte in einer Acetylen/Pressluft-Flamme; das Serum wurde enteiweißt (Thomas, 1978).

Prinzip: Von nicht angeregten Atomen werden emittierte Strahlen gleichartig angeregter Atome absorbiert; je höher die Konzentration eines Elements in einer Probe ist, desto mehr Strahlen werden absorbiert. Die eingestrahlte und die durchgelassene Lichtintensität wird gemessen und ermöglicht die Berechnung der Konzentration des Elementes in der Probe.

Normalbereich: 80-130 µg/dl

(Sitzmann, 1976; Bergmann, 1979; Kosman and Henson, 1979; Versieck, 1980; Versieck et al., 1974).

2.3.2 Alkalische Phosphatase

Die Bestimmung erfolgte mit der optimierten Standardmethode nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für klinische Chemie (Thomas, 1978).

Prinzip: Die AP katalysiert in einem ersten Schritt die Übertragung der Phosphatgruppe von Substrat p-Nitrophenylphospnat auf Diäthanolaminpuffer unter Bildung von Diäthanolaminphosphat und Nitrophenol. Im zweiten Schritt wird Diäthanolaminphosphat von der AP zu Diäthanolamin und organischem Phosphat hydrolysiert. Meßgröße ist das p-Nitrophenolat-Anion, dessen Bildungsgeschwindigkeit kinetisch bei 25°C und 405 nm gemessen wird. Diese verhält sich proportional zur AP-Aktivität.

Normalbereiche:

Kinder	2 - 9 Jahre	110-500 U/l
	9 - 15 Jahre	130-700 U/l
Erwachsene	männlich	70-175 U/l
	weiblich	55-147 U/l

(Thomas, 1978)

2.3.3 Lactat-Dehydrogenase

Prinzip: Das Enzym katalysiert die $NADH_2$-abhängige Reduktion von Pyruvat zu Lactat unter Bildung von NAD. Meßgröße ist $NADH_2$, die Geschwindigkeit der $NADH_2$-Abnahme wird bei 25°C gemessen. Sie verhält sich proportional zur LDH-Aktivität.

Normalbereiche:

Kinder	12 - 19 Jahre	90-270 U/l
Erwachsene		120-240 U/l

(Thomas, 1978)

2.3.4 Leucin-Arylamidase

Prinzip: Die LAP katalysiert die Hydrolyse von L-Leucin-p-nitranilid unter Bildung von Leucin und p-Nitranilin. Meßgröße ist p-Nitranilin, die Geschwindigkeit der p-Nitranilin-Zunahme wird bei 25°C gemessen. Sie verhält sich proportional zur LAP-Aktivität.

Normalbereiche:

Kinder		14-36 U/l
Erwachsene	männlich	20-35 U/l
	weiblich	16-32 U/L

(Thomas, 1978)

2.3.5 Gesamteiweiß

Die Bestimmung erfolgte mit der Biuret-Reaktion nach Weiselbaum.

Prinzip: Die Peptidbindung der Serumeiweiße bilden mit Biuret-Reagenz einen violetten Farbkomplex. Die Farbintensität des Ansatzes wird bei 546 nm gemessen und die Eiweißkonzentration der Serumprobe über die Extinktion eines mitgeführten Standards ermittelt.

Normalbereiche:

6 Jahre	56 - 85 g/l
Erwachsene	66 - 87 g/l
	(Thomas, 1978)

2.3.6 Proteinbestimmung nach der Mancini-Technik

Die Bestimmung von Transferrin, Coeruloplasmin, Retinolbindendem Protein, α_2-Makroglobulin, Albumin, IgA, IgG, und IgM erfolgte nach der Mancini-Technik.

Prinzip: Gelöste Antigenmoleküle diffundieren radial von einem zylinderförmigen Auftragloch in eine gleichmäßig dicke, das homologe Antiserum enthaltende Agargelschicht unter Ausbildung eines Präzipitatzylinders. Die kreisförmige Grundfläche des Zylinders ist nach beendeter Diffusion direkt proportional der Menge des Antigens bei vorgegebener Antiserumkonzentration im Reaktionsgel:

Wird unter bestimmten standardisierten Bedingungen gearbeitet, so ist nicht allein die Fläche des Präzipitates, sondern auch der Durchmesser proportional der aufgetragenen Antigenkonzentration. Füllt man bei allen Standard- und Analysenproben genau gleiche Volumina der Antigenlösung in die Auftraglöcher und wird unter Verwendung standardisierter Proteinpräparate eine Eichkurve aufgestellt, so kann über den Durchmesser des Präzipitates die unbekannte Antigenkonzentration abgelesen werden.

Normalbereiche:

Coeruloplasmin		0.20 - 0.45	g/l
Transferrin		200 - 400	mg%
α_2-Makroglobulin	männlich	150 - 300	mg%
	weiblich	175 - 420	mg%
Albumin		34 - 46	g/l
IgG		1143	mg% ± 235
IgA		204	mg% ± 85
IgM	männlich	125	mg% ± 53
	weiblich	160	mg% ± 62
RBP		4,5	mg/dl
		(Deutsch und Geyer, 1975)	

2.3.7 Lipase

Prinzip: Die Lipase katalysiert die Reaktion Triolein + H_2O ⇒ Monoglycerid + 2 Mol Fettsäure. Die Trübungsabnahme wird im UV-Bereich gemessen.

Vorläufige Richtwerte (Serum):

bis 200 U/l (25°C)

(Boehringer, 1979)

2.3.8 Aldolase

Prinzip: Das Ferment katalysiert den Abbau von Fructose 1,6-Diphosphat. Die Bestimmung erfolgt mit einem UV-Test.

Normalwerte (Serum):

bis 7,6 U/l

(Boehringer, 1978)

2.3.9 HbA_1w

Eine Gruppe durch nicht-enzymatische, dem mittleren zirkulierenden Blutzuckerspiegel proportionale Zuckeranlagerung entstehender Hämoglobinfraktionen, welche sich wegen rascherer Wanderungsgeschwindigkeit chromatographisch gut von der Masse des nicht glycosylierten Hämoglobins abtrennen lassen. Die angegebenen Werte wurden uns von der Kinderklinik der Freien Universität Berlin überlassen.

Normalbereich:

$11,1 \pm 2,2$ % HbA_1

Das HbA_1w ist ein von einer labilen Komponente durch 48 stündige Inkubation der Probe in NaCl befreites HbA_1.

Normalbereich:

$9,9 \pm 2,1$ % HbA_1w

(Becker et al., 1981; Koepp et al., 1982)

2.4 Statistische Methoden

Die vorliegende Arbeit hat deskriptiven Charakter. So soll keine eigentliche Beweisführung unternommen werden, vielmehr sollen im Sinne einer quantifizierenden Deskription statistisch signifikante Unterschiede oder Zusammenhänge helfen, interessante oder auch wichtige Bereiche zu identifizieren.

2.4.1 Mittelwert und Standardabweichung

Mittelwert und Standardabweichung sind charakteristische Werte einer symetrischen Normalverteilung. Sie geben die Lage oder Lokalisation des arithmetischen Mittelwertes einer Meßreihe und die Ausweitung, Schwankung, Streuung oder Disperion der Einzelwerte um den Mittelwert.
Das arithmetische Mittel $\bar{x}$ ist die Summe aller Beobachtungen, geteilt durch die Anzahl dieser Beobachtungen.
Die Standardabweichung ist praktisch gleich der Wurzel aus dem Mittelwert der quadrierten Abweichungen.
Der Ausdruck "praktisch" bezieht sich hierbei auf die Tatsache, daß in der Wurzel der Nenner nicht n, wie es dem Mittelwert entspräche, steht, sondern die um 1 verminderte Zahl der Werte.
Die Standardabweichung kann, unabhängig von der Normalverteilung, als allgemeines Streuungsmaß dienen (Sachs, 1978).

2.4.2 Perzentilen

Mittelwert und Standardabweichung beschreiben Daten immer dann gut, wenn sie normalverteilt sind. Liegt eine Symetrie jedoch nicht vor, beziehungsweise kann von dieser nicht ausgegangen werden, so kann eine Verteilung besser durch Perzentilen beschreiben werden. Perzentilen unterteilen in Rangfolge aufgelistete Daten in 100 Abschnitte mit gleichem n. Die 10er Perzentile trennt entsprechend die unteren 10% der Daten vom Rest. Die genauen Werte für Perzentilen ließen sich oft nur durch lineare Interpolation zwischen zwei Werten bestimmen (Huntsberger und Leaverton, 1970).

2.4.3 Zwei-Stichproben-t-Test

Der t-Test erlaubt den Vergleich empirischer Mittelwerte normal verteilter, unabhängiger Grundgesamtheiten. Der Unterschied zweier Mittelwerte x_1 und x_2 wird dann als signifikant bezeichnet, wenn ihre hypothetische Übereinstimmung mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% abzulehnen ist.

In der dafür verwendeten Formel

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}}$$

ist

$\bar{x}_{1,2}$ = Mittelwert der Stichprobe 1 bzw. 2

$s_{1,2}$ = Standardabweichung der Stichprobe 1 bzw. 2

$n_{1,2}$ = Anzahl der Probanden bei Stichprobe 1 bzw. 2

Mit Hilfe des errechneten Wertes für t und der Zahl der Freiheitsgrade, n-1, wird in den entsprechenden Tabellen geprüft, ob die Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% unterschritten wird (Sachs, 1978).

2.4.4 Ausreißertest

Extrem hohe oder niedrige Werte innerhalb einer Reihe üblicher mäßig unterschiedlicher Meßwerte dürfen unter gewissen Umständen vernachlässigt werden. Ausreißertests werden benutzt, um

1. routinemäßig die Zuverlässigkeit von Daten zu kontrollieren
2. rechtzeitig gewarnt zu werden, die Datengewinnung besser zu kontrollieren und um
3. Beobachtungen, die extrem liegen und bedeutungsvoll sein können, zu erfassen.

Die Signifikanzschranken für die Prüfung der Extremwerte wurden einer Tabelle entnommen. Dabei wurde das 5%-Niveau zugrund gelegt.

Für $n < 25$ gilt:

$$\hat{M} = \left| \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\bar{x}_1 - \bar{x}_e} \right|$$

wobei x_1 = mutmaßlicher Ausreißer

x_2 = das nächstkleinere oder nächstgrößere x

x_e = das kleinste oder größte x

ist.

Für n > 25 gilt:

$$\hat{M} = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}}{s}$$

(Sachs, 1978).

2.4.5 Korrelation und Regression

Die Korrelationsanalyse untersucht stochastische Zusammenhänge zwischen gleichwertigen Zufallsvariablen anhand von Stichproben. Eine Maßzahl für die Straffheit eines linearen Zusammenhangs ist der Korrelationskoeffizient. Er ist gleich Null, wenn kein Zusammenhang besteht und gleich $\pm$ 1 bei völliger Abhängigkeit.
Ob ein Korrelationskoeffizient einen zufälligen Zusammenhang beschreibt, wird an der Neigung der Regressionsgeraden gegen Null mit Hilfe eines t-Testes an einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% geprüft. Als Freiheitsgrade wird die Zahl der Wertepaare um zwei vermindert (n-2).
Für mehrere Patienten lagen die Werte nicht vollständig vor. In diesen Fälle wurde mit den vorhandenen Ergebnissen gearbeitet. Der Stichprobenumfang wird jeweils angegeben.

2.4.6 Wachstum

Nach Berechnungen des Dezimalalters wurde aus den Tabellen von TANNER und WHITEHOUSE die durchschnittliche Wachstumsrate pro Jahr zum Zeitpunktalter entnommen. Diese durchschnittliche Wachstumsrate entsprach dem jeweiligen Wert auf der 50 Perzentile. Die Wachstumsraten der diabetischen Kinder wurden dann mit den durchschnittlichen Wachstumsraten ihres Dezimalalters verglichen. Es wurde aus beiden Werten ein Quotient gebildet. Ein Quotient über 1 zeigt also eine höhere, ein Quotient unter 1 eine niedrigere Wachstumsrate der Kinder an.

Hilfsmittel:
Es stand ein Taschenrechner TI 53-3 zur Verfügung.

Tabelle 2.2.1-1

Zink - Metallenzyme im tierischen und menschlichen Organismus

Enzyme	Isoliert aus den folgenden Geweben
Alkohol-Dehydrogenase	Leber, Fettgewebe, Lunge
Glutamat-Dehydrogenase	Leber, Großhirn, Nieren, Herzmuskel
Malat-Dehydrogenase	Groß- und Kleinhirn, Fettgewebe, Leber, Pankreas
Lactat-Dehydrogenase	Groß- und Kleinhirn, Fettgewebe, Herzmuskel, Nieren, Leber, Pankreas
Glycerinaldehydphosphat-Dehydrogenase	Muskel
RNA-Polymerase	Leber, Nieren
DNA-Polymerase	Leber, Nieren
Alkalische Phosphatase	Knochen, Mucosa, Serum, Nieren
Leucin-Aminopeptidase	Nieren
Carboxypeptidase A und B	Pankreas
Dipeptidase	Nieren
AMP-Aminohydrolase	Muskel
Carboanhydrase	Erythrozyten
(S)-Aminolävulinat-Dehydratase	Leber

(Kirchgessner et al., 1980)

Tabelle 2.2.1-1

Zink-Metallenzym-Komplexe im tierischen und menschlichen Organismus

Enzyme	aktivierendes Metall
Glycyl-Glycyl-Dipeptidase	Zn^2
Alanyl- und Leucyl-Glycin-Dipeptidase	Zn^2, Cd^2, Hg^2, Sn^2, Pb^2, Cu^2, Mn^2
Glycyl-Leucin-Dipeptidase	Zn^2, Mn^2
Arginase	Zn^2, Mn^2, Fe^2, Co^2, Ni^2, Cd^2
Dehydropeptidase	Zn^2
Tripeptidase	Zn^2, Co^2
Carnosinase	Zn^2, Mn^2
Aminopeptidase	Zn^2, Co^2, Mn^2
Histidin-x-Deaminase	Zn^2, Hg^2, Cd^2
Lecithinase	Zn^2, Cu^2, Mg^2, Co^2, Mn^2
Enolase	Zn^2, Mg^2, Mn^2
Aldolase (Hefe)	Zn^2, Fe^2, Co^2
Oxaloacetat-Decarboxylase	Zn^2, Mn^2, Co^2, Cd^2, Pb^2, Ni^2, Mg^2, Fe^2, Ba^2, Cu^2
Dihydro-orotase	Zn^2
L-Mannosidase	Zn^2

(Kirchgessner et al., 1980)

3. Ergebnisse*)

3.1 Serumzink

3.1.1 Nüchternwerte

Die Tabelle 3.1.1-1 gibt einen Überblick über die Nüchternwerte für Zink im Serum aller Patienten und der gesunden Probanden (Kontrollrate). Sowohl die Serumzinkwerte der KND als auch die der KLD waren deutlich niedriger als die Werte stoffwechselgesunder Kinder diabetischer Eltern (p im t-Test < 0,0005).

Legt man als Untergrenze der Norm den Mittelwert minus zwei Standardabweichungen der gesunden Kinder zugrunde, das heißt einen Wert von 0,92 µg/ml, so wurde dieser bei 16 der 77 diabetischen Kinder unterschritten, durchschnittlich also von 21%. Das 95%-Konfidenzintervall beträgt dafür 12-32%, bei den neuentdeckten Diabetikern sogar 19-59% (ein Wert von 0,85 µg/ml wurde 11x unterschritten, das heißt von 14,3% oder 7,4-24,1% der diabetischen Kinder).

3.1.2 Oraler Glucose-Toleranz-Test / Serumzink

In Abbildung 3.1.2-1 ist das Verhalten der Serumzinkkonzentration unter oralem Glucose-Belastungs-Test der gesunden und der diabetischen Kinder dargestellt (die KLD wurden keinem oralen Glucose-Belastungs-Test unterzogen).
Der Unterschied der Serumzinkkonzentration bei 0' des OGT zwischen gesunder und diabetischer Gruppe ist signifikant (p < 0,001). Nach 1 Stunde ist die Abnahme der Serumzinkkonzentration in beiden Gruppen etwa gleich groß und signifikant (p<0,0025).

Tabelle 3.1.1-1

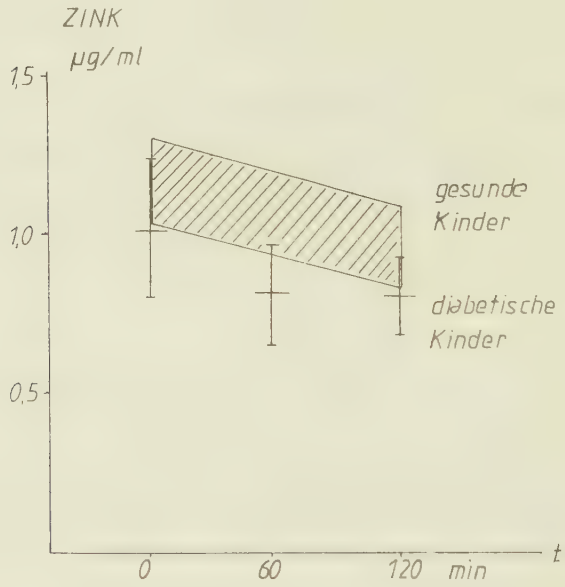
Serumzinkkonzentrationen (µg/ml) der untersuchten Gruppen (Nüchternwerte). Vergleich mit den Kontrollwerten durch einen t-Test.

	KND	KLD	zusammen	Kontroll-werte
n	24	53	77	47
$\bar{x}$	1,03	1,08	1,06	1,20
s	0,23	0,19	0,20	0,14
p(t-Test)<	0,0005	0,0005	0,0005	
n<($\bar{x}$-2s)	9	7	16	
95% Konf.	19-59%	6-25%	12-32%	

*) Auf die Urliste (S. 55-74) und Tabelle 3.19 (S. 33) wird hingewiesen.

Abbildung 3.1.2-1

Graphische Darstellung des Verhaltens der Serumzinkkonzentration der gesunden und diabetischen Kinder unter oralem Glucose-Belastungs-Test



Nach 2 Stunden ist die Serumzinkkonzentration der gesunden Kinder weiter abgefallen, bei den diabetischen Kindern dagegen leicht angestiegen; dieser Anstieg jedoch ist nicht signifikant.

Die gesonderte Betrachtung der 5 Kinder mit den niedrigsten Serumzinkwerten (Werte zwischen 0,71-0,80 µg/ml) ergab, daß bei ihnen nach der 1. Stunde die Serumkonzentration des Zinks auch um etwa den gleichen Betrag abnahm wie bei den gesunden und den anderen diabetischen Kindern. Lediglich in einem der 5 Fälle war ein Anstieg der Serumzinkkonzentration festzustellen.

3.2 Gesamteiweiß

Die Werte von der 10er bis zur 90er Perzentile des Gesamteiweißes betragen 58,9-77,0 g/l bei den neuentdeckten und 65,6-82,1 g/l bei den langzeitbetreuten diabetischen Kindern. Die Konzentrationen des Gesamteiweißes aller diabetischen Kinder liegen im Normbereich.

Es konnte eine signifikante negative Korrelation zwischen den Serumkonzentrationen des Zinks und des Gesamteiweißes festgestellt werden ($p<0,05$). Zwar genügte bei den langzeitbetreuten Kindern die Wahrscheinlichkeit dieser Zusammenhänge nicht den Anforderungen ($p< 0,1$), die neuentdeckten diabetischen Kinder wiesen jedoch eine signifikante negative Korrelation zwischen Serumeiweiß- und Serumzinkkonzentration auf ($p<0,05$).
Die nachgewiesene negative Korrelation zwischen Zink- und Gesamteiweißkonzentration im Serum sollte durch immunologische Bestimmungen einzelner Eiweißkomponenten und Enzymaktivitäten, soweit eine Relation zum Zink zu vermuten war (Funktionsproteine, Transportproteine) weiter differenziert werden.
Die Abbildungen 3.2-1-1 und -3 stellen diese Zusammenhänge graphisch dar.

Abbildung 3.2-1

Zusammenhang zwischen Zinkkonzentration und Gesamteiweißkonzentration aller diabetischer Kinder (lineare Regression und Korrelation)

x = KND

. = KLD

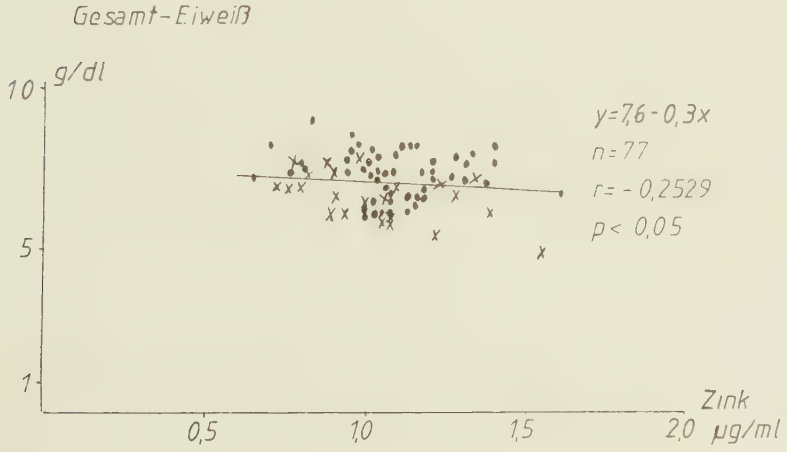


Abbildung 3.2-2

Zusammenhang zwischen Zinkkonzentration und Gesamteiweißkonzentration [Kinder mit langzeitbetreutem Diabetes (KLD)] (lineare Regression und Korrelation)

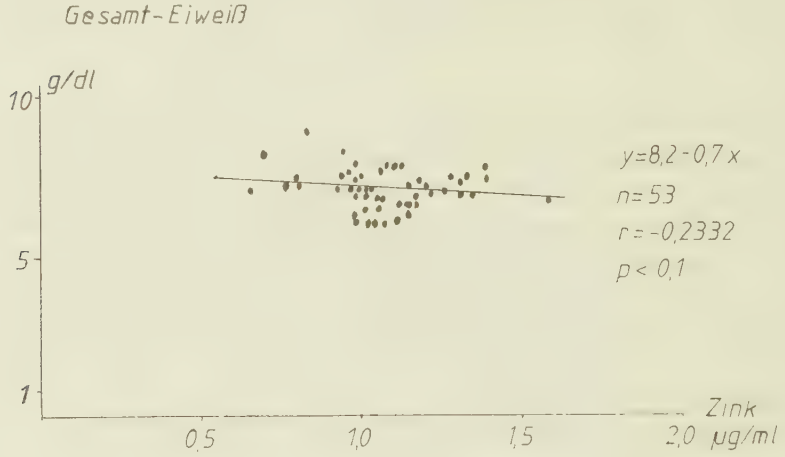
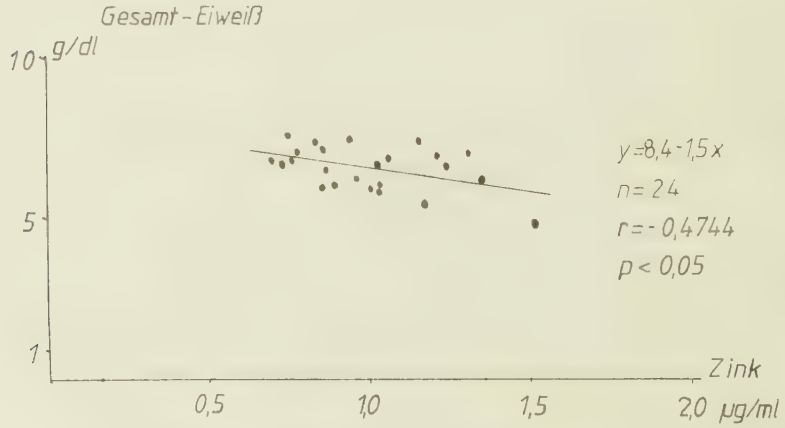


Abbildung 3.2-3

Zusammenhang zwischen Zinkkonzentration und Gesamteiweißkonzentration [Kinder mit neuentdecktem Diabetes (KND)] (lineare Regression und Korrelation)



3.3 Alkalische Phosphatase

[illegible] gefahr 29%. Das 95% Konfidenzintervall beträgt dafür 13-51%.

[illegible]

3.4 Lactat-Dehydrogenase

[illegible] erhöhten Aktivitäten.

[illegible] Die Korrelation der Serumzuckerkonzentration aller diabetischen Kinder (n=75*) zur Aktivität der Lactat-Dehydrogenase dürfte daher nur aus dem Vergleich, beziehungsweise der Korrelation der angezeigten Gruppe zu erklären sein. Die Abbildungen 3.4-1 und 3.4-2 stellen diese Zusammenhänge graphisch dar.

---

* bei zwei Kindern konnte wegen Serummangels das Enzym nicht bestimmt werden.

Abbildung 3.4-1

Zusammenhang zwischen Zinkkonzentration und Lactat-Dehydrogenase-Aktivität im Serum aller diabetischen Kinder (n=75)
(lineare Regression und Korrelation)

x = KND

. = KLD

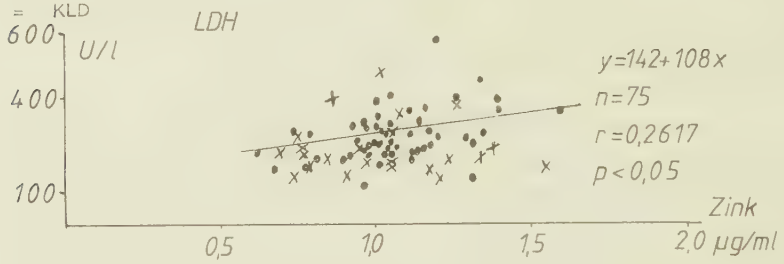
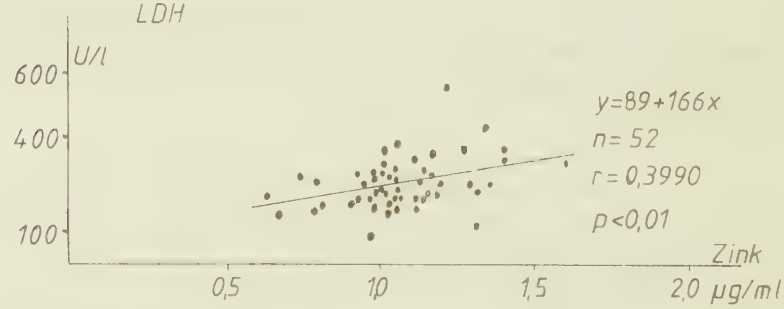


Abbildung 3.4-2

Zusammenhang zwischen Zinkkonzentration und Lactat-Dehydrogenase-Aktivität im Serum der KLD (n=52*)
(lineare Korrelation und Regression)



3.5 Leucin-Arylamidase

Die Werte von der 10er bis zur 90er Perzentile der Aktivität der Leucin-Arylamidase betragen 8,7-23,7 U/l bei den KND und 10,9-21,8 U/l bei den KLD. Beide Gruppen weisen damit in dieser Untersuchung Tendenzen zum unteren Normbereich auf.

---

* Bei einem Kind konnte wegen Serummangels das Enzym nicht bestimmt werden.

Zwischen der Serumzinkkonzentration aller diabetischen Kinder und der Aktivität der Leucin-Arylamidase konnte eine signifikante Korrelation festgestellt werden ($p < 0,05$). Bei der getrennten Testung beider Untergruppen konnten diese Zusammenhänge bei den KLD nicht nachgewiesen werden; lediglich bei den KND war die Korrelation signifikant ($p < 0,05$).

Bei den KND wurden zwei Werte der Aktivität der Leucin-Arylamidase dem Ausreißertest unterworfen; die Werte wurden als Ausreißer festgestellt und gingen nicht in die Auswertung der Ergebnisse ein (s. Urliste).

Abbildung 3.5-1

Zusammenhang zwischen Zinkkonzentration und Leucin-Arylamidase-Aktivität im Serum aller diabetischer Kinder (n=75)
(lineare Regression und Korrelation)

x = KND
. = KLD

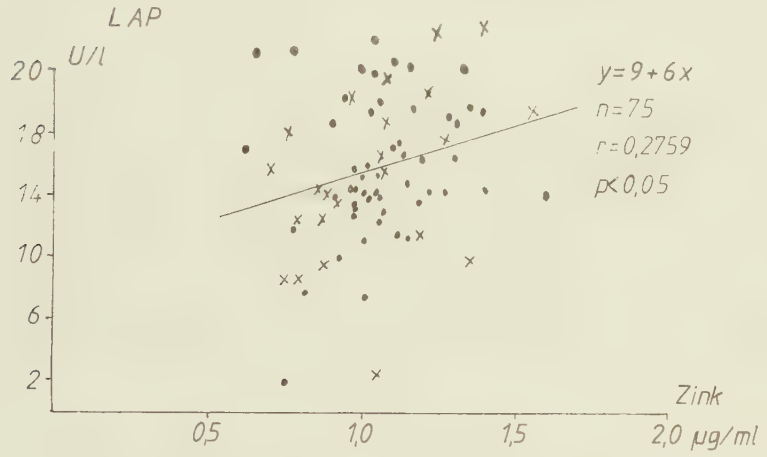
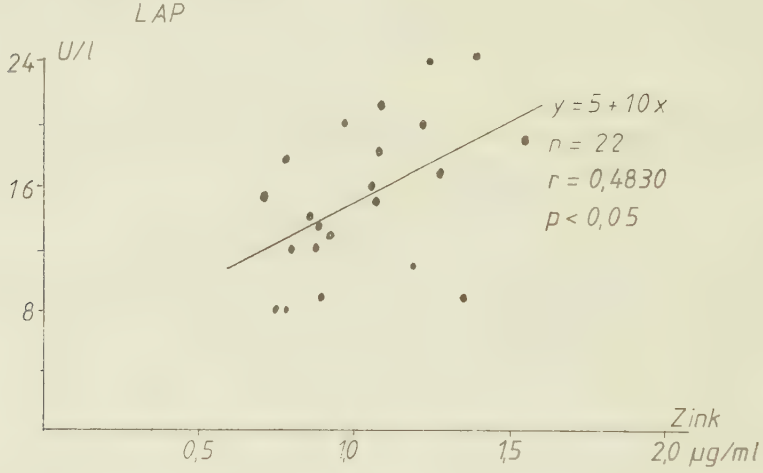


Abbildung 3.5-2

Zusammenhang zwischen Zinkkonzentration und Leucin-Arylamidase-Aktivität im Serum der KND

(lineare Regression und Korrelation)



3.6 Aldolase

Die Werte von der 10er bis zur 90er Perzentile der Aktivität der Aldolase betragen 1,5-10,3 U/l bei den neuentdeckten und 6,3-14,9 U/l bei den KLD. Bei Gruppen weisen damit Tendenzen zu einer erhöhten Aldolasenaktivität auf. Diese Tendenz ist bei der Gruppe der KLD besonders deutlich. Während bei den KND die 90er Perzentile den Wert von 10,2 U/l aufweist, so weisen 20 der 53 lang-zeitbetreuten Kinder Werte über 10 U/l auf, das entspricht ungefähr 38%. Das 95%-Konfidenzintervall beträgt dafür 25-52%.
Zwischen den Serumzinkkonzentrationen aller diabetischen Kinder, sowie der beiden Untergruppen, und der Aktivität der Aldolase ließ sich kein signifikanter Zusammenhang feststellen.

3.7 Lipase

Die Werte von der 10er bis zur 90er Perzentile der Aktivität der Lipase betragen 8,5-72,7 U/l bei den KND und 11,7-77,6 U/l bei den KLD. Damit weisen beide Gruppen Tendenzen zu einer niedrigeren Aktivität der Lipase auf.
Zwischen den Serumzinkkonzentrationen aller diabetischen Kinder und der Aktivität der Lipase konnte die festgestellte Korrelation nicht als signifikant bezeichnet werden ($p<0,1$). In dieser Untersuchung konnte auch kein Zusammenhang zwischen der Serumzinkkonzentration und den Aktivitäten der Lipase für die Gruppe der KLD und der KND festgestellt werden.

3.8 Transferrin

Die Werte von der 10er bis zur 90er Perzentile des Transferrins betragen [illegible] bei den KND und 224-382 mg% bei den KLD. Die Werte beider Gruppen liegen im Normbereich.

Zwischen der Serumzinkkonzentration aller diabetischer Kinder, sowie der beiden Untergruppen, und der Serumkonzentration des Transferrins bei sich kein Zusammenhang feststellen.

3.9 IgA

Die Werte von der 10er bis zur 90er Perzentile des IgA betragen 87-258 mg% bei den KND und 108-319 mg% bei den KLD. 6 von 24 KND, also 25%, weisen damit Serumkonzentrationen des IgA auf, die unter einem Wert von 119 mg% liegen (IgA Normbereich: 204 ± 85 mg%). Das 95%-Konfidenzintervall beträgt dafür 10-47%.

Diese Tendenz ist bei den KLD nicht festzustellen.

Zwischen der Serumzinkkonzentration aller diabetischer Kinder, sowie beider Untergruppen, und der Serumkonzentration des IgA ließ sich in dieser Untersuchung kein Zusammenhang nachweisen.

3.10

IgG

Die Werte von der 10er bis zur 90er Perzentile des IgG betragen 850-1521 mg% bei den KND und 830-1385 mg% bei den KLD.

Damit liegen die Werte beider Gruppen im Normbereich. Größere Abweichungen und Unterschiede zwischen beiden Gruppen konnten nicht festgestellt werden.

Zwischen der Serumzinkkonzentration aller diabetischer Kinder und der Serumzinkkonzentration des IgG konnten keine Beziehung festgestellt werden. Dies gilt auch für die beiden Untergruppen dieser Untersuchung.

3.11 IgM

Die Werte von der 10er bis zur 90er Perzentile des IgM betragen 78-262 mg% bei den KND und 81-367 mg% bei den KLD.

Damit weisen beide Untergruppe deutliche Tendenzen zu einer erhöhten Serumkonzentration des IgM auf.

Während bei den KND 29% (95%-Konfidenzintervall: 13-51%) Werte übr der Norm aufwiesen, waren diese erhöhten Werte bei 23% (95%-Konfidenzintervall: 10-47%) der lang-

zeitbetreuten Kinder festzustellen. Wie schon durch die 90er Perzentile deutlich wird, liegen die Serumkonzentrationen des IgM der langzeitbetreuten Kinder dabei zum Teil noch deutlich über denjenigen der Kinder mit neuentdecktem Diabetes.
Zwischen der Serumzinkkonzentration aller diabetischen Kinder und ihrer IgM-Serumkonzentration konnte eine positive Korrelation festgestellt werden, die allerdings nach den hier verwendeten Kriterien mit einem $p<0,1$ statistisch nicht signifikant war. Bei den KND konnte keine signifikante Korrelation festgestellt werden.

3.12 Albumin

Die Werte von der 10er bis zur 90er Perzentile des Albumins betragen 30,8-51,1 g/l bei den neuentdeckten und 36,6-48,0 g/l bei den langzeitbetreuten diabetischen Kindern. Die Serumalbuminwerte beider Gruppen liegen im Normbereich. Tendenzen zu erhöhten oder erniedrigten Werten konnten nicht festgestellt werden.
Die Serumalbuminkonzentrationen während des oralen Glucose-Toleranztestes wurden bestimmt. Dabei konnte zu keinem Zeitunkt eine signifikante Korrelation zur Serumzinkkonzentration festgestellt werden. Eine signifikante Änderung der Serumalbuminkonzentration während des oralen Glucose-Toleranztestes war nicht zu beobachten.

3.13 Coeruloplasmin

Die Werte von der 10er bis zur 90er Perzentile des Coeruloplasmins betragen 0,20-0,49 g/l bei den KND und 0,24-0,47 g/l bei den KLD. Damit liegen die Werte des Coeruloplasmins im Serum aller diabetischen Kinder im Normbereich.
Zwischen der Serumzinkkonzentration und der Konzentration des Coeruloplasmins im Serum aller diabetischer Kinder, sowie beider Untergruppen, ließ sich in dieser Untersuchung keine signifikante Korrelation feststellen.

3.14 α_2-Makroglobulin

Die Werte von der 10er bis zur 90er Perzentile des α_2-Makroglobulins betragen 148-575 mg% für die KND und 328-568 mg% bei den KLD. Damit weisen beide Gruppen der diabetischen Kinder Tendenzen zu höheren Konzentrationen des α_2-Makroglobulins im Serum auf. So konnten Werte über 420 mg% bei 33% der KND (95%-Konfidenzintervall: 16-55%), sowie bei 50% der KLD (95%-Konfidenzintervall: 36-64%) festgestellt werden.

Zwischen den Serumzinkkonzentrationen und der Konzentration des α_2-Makroglobulins im Serum aller diabetischen Kinder, sowie beider Untergruppen, konnte keine signifikante Korrelation festgestellt werden.

3.15 Retinol-bindendes Protein

Die Werte von der 10er bis zur 90er Perzentile der Serumkonzentration des Retinol-bindenden Proteins betragen 3,78–7,84 mg/dl bei den KND und 2,64–6,13 mg/dl bei den KLD. Damit weisen beide Gruppen tendenziell eher Tendenzen zu erhöhten Serumkonzentrationen auf. So konnten in dieser Untersuchung bei 38% der KND (95%-Konfidenzintervall: 37–79%) Werte über 4,5 mg/dl festgestellt werden; bei den KLD waren es 40% (95%-Konfidenzintervall: 26–54%).

Zwischen den Serumzinkkonzentrationen und denen des Retinol-bindenden Proteins ließen sich bei allen diabetischen Kindern, sowie bei den beiden Gruppen, keine Zusammenhänge feststellen.

3.16 Eiweißelektrophorese

Albumin

Die Serumalbuminkonzentration bei der diabetischer Gruppen lag im Normalbereich. Zugrunde gelegt wurde der Bereich der Konzentrationen zwischen der 10er und der 90er Perzentile.

In der elektrophoretischen Untersuchung ließ sich eine signifikante negative Korrelation zwischen der Serumzink- und der Serumalbuminkonzentration ($p < 0,05$) für die Gruppe der KND feststellen.

Für die langzeitbetreuten diabetischen Kinder konnten keine Zusammenhänge in dieser Untersuchung festgestellt werden.

α_1-Globulin

Es konnte eine signifikante negative Korrelation zwischen der Serumzinkkonzentration und der Konzentration der α_1-Globuline in der Gruppe der KND festgestellt werden ($p < 0,05$). Für die KLD konnten keine Zusammenhänge festgestellt werden. Der Bereich zwischen der 10er und der 90er Perzentile der α_1-Globulinkonzentration lag im Normalbereich.

α_2-Globulin

21% der KND wiesen einen Wert von unter 0,75 g/l ihrer Serum- α_2-Globulinkonzentration auf (95%-Konfidenzintervall: 7–42%); bei den KLD war dies sogar bei 51% der Kinder festzustellen (95%-Konfidenzintervall: 37–65%).

Bei den KND konnte eine negative Korrelation zwischen der Serumzinkkonzentration und der α_2-Globulinserumkonzentration festgestellt werden, die nach den hier verwendeten Kriterien mit einem $p < 0,1$ statistisch nicht signifikant war. Bei den KLD konnte keine Korrelation festgestellt werden.

ß-Globuline

11 der 24 KND, also 46% (95%-Konfidenzintervall: 26-67%), und 16 der 54 KLD, also 30% (95%-Konfidenzintervall: 18-44%) wiesen eine niedrigere ß-Globulinkonzentration als 0,6 g/l auf.
Eine signifikante Korrelation zwischen der Serumkonzentration des Zinks und der ß-Globuline beider diabetischer Gruppen konnte in dieser Untersuchung nicht festgestellt werden.

γ-Globuline

Eine Korrelation zwischen Serumzink- und -γ-Globulinkonzentration war nicht festzustellen. Die Serumwerte des γ-Globulins beider diabetischer Gruppen bewegten sich im Normbereich.

3.17 HbA_1w

Die Werte von der 10er bis zur 90er Perzentile beider diabetischer Gruppen konnten nicht verglichen werden, da die Anzahl der ermittelten Werte der KND zu gering ist (n=9).
Zwischen der Serumzinkkonzentration und der Konzentration des HbA_1w im Serum ließen sich für beide diabetischen Gruppen keine signifikanten Zusammenhänge erkennen.

3.18

Darstellung des Verhaltens der unter 3.3 bis 3.17 genannten Parameter zur Serumzinkkonzentration unter Berücksichtigung des Verhaltens des Gesamteiweißes (GE)

Parameter	KND	KLD
Alkalische Phosphatase	-	-
Lactat-Dehydrogenase	-	$p<0,01$
Leucin-Arylamidase	$p<0,01$	-
Aldolase	-	-
Lipase	-	-
Transferrin	-	-
IgA	-	-
IgG	$p<0,1$	-
IgM	-	$p<0,1$
Albumin	$p<0,05$	-
Coeruloplasmin	-	-
α_2-Makroglobulin	-	$p<0,1$
Retinol-bindendes Protein	-	-
HbA_1w	-	-

3.19 10er bis 90er Perzentilenbereich der im Serum der diabetischen Kinder untersuchten Parameter

Parameter	KND	KLD	Normalbereich	
Zink	0,64 – 1,38	0,86 – 1,32	0,80 – 130	µg/ml
Gesamt-Eiweiß	5,89 – 7,70	6,56 – 8,21	5,60 – 8,70	g/dl
AP (2 – 15 Jahre)	64 – 622	106 – 433	110 – 700	U/l
LDH	135 – 386	149 – 365	90 – 270	U/l
LAP	8,7 – 23,7	10,9 – 21,8	14 – 30	U/l
Aldolase	1,5 – 10,3	8,3 – 14,9	bis 7,6	U/l
Lipase	8,5 – 72,2	11,7 – 77,6	bis 200	U/l
Transferrin	212,0 – 346,5	224,0 – 383,0	200 – 400	mg%
IgA	87 – 258	108 – 319	204 ± 85	mg%
IgG	850 – 1522	830 – 1385	1143 ± 235	mg%
IgM	78 – 262	81 – 367	♂ 125 ± 63	mg%
			♀ 160 ± 62	mg%
Albumin	3,08 – 5,11	3,66 – 4,80	3,4 – 4,8	g/dl
Coeruloplasmin	0,20 – 0,49	0,24 – 0,47	bis 0,45	g/l
α_2-Makroglobulin	148 – 575	328 – 568	♂ 150 – 300	mg%
			♀ 175 – 420	mg%
Retinolbindendes Protein	2,58 – 7,84	2,84 – 6,13	bis 4,5	mg/dl
Serumeinweißfraktionen (elektrophoretische Bestimmung)				
Albumin	3,45 – 4,82	4,20 – 5,08	3,8 – 5,0	g/dl
α_1-Globuline	0,20 – 0,28	0,21 – 0,31	0,2 – 0,35	g/dl
α_2- Globuline	0,52 – 0,84	0,61 – 0,94	0,50 – 0,75	g/dl
ß-Globuline	0,43 – 0,72	0,48 – 0,82	0,6 – 1,0	g/dl
γ-Globuline	0,73 – 1,33	0,80 – 1,40	0,7 – 1,5	g/l

3.20 Wachstum

Verläßliche Daten zur Wachstumsentwicklung konnten nur von 36 der 77 diabetischen Kinder gewonnen werden. Da nicht davon ausgegangen werden konnte, daß die Angaben der Eltern exakt im Sinne von Messungen nach standardisierten Methoden waren, konnte die Gruppe der Kinder mit neuentdecktem Diabetes mellitus keiner gesonderten Betrachtung unterzogen werden. Der Zeitraum zwischen zwei Messungen betrug nicht weniger als ein halbes Jahr, umfaßte aber auch nicht immer einen Zeitraum von einem Jahr. So mußte die Wachstumsrate in diesen Fällen auf ein Jahr hochgerechnet werden, um zu vergleichbaren Werten zu kommen.

Von den insgesamt 36 diabetischen Kindern wiesen 23 ein Wachstum auf, daß unter P 50 lag, das sind 64% (95%-Konfidenzintervall: 46-79%). Weil nur 10 der 19 Jungen unter der 50er Perzentile der Wachstumsrate lagen, jedoch 13 der 17 Mädchen, das sind 76% (95%-Konfidenzintervall: 55-93%), läßt sich daraus der Schluß ziehen, daß das mittlere Risiko diabetischer Mädchen langsam zu wachsen 76% beträgt.

Abbildung 3.20-1

Vergleich der jährlichen Wachstumsraten diabetischer Jungen und Mädchen anhand der 50er Perzentilen

P 50	10	13	23
P 50	9	4	13
	19	17	

Um das Ausmaß einer verringerten Wachstumsrate besser beurteilen zu können, wurde der Frage nachgegangen, wieviele der Kinder eine Wachstumsrate aufweisen, die unter der 3er Perzentile liegt. 5 der 19 untersuchten Jungen, das sind 26% (95%-Konfidenzintervall: 9-51%) und kein Mädchen wiesen diese Wachstumsrate auf, beziehungsweise lagen darunter. Zusammenfassend hat man den Eindruck, daß das Risiko diabetischer Mädchen, unter dem Durchschnitt, d.h. langsam zu wachsen, größer ist, jedoch das Risiko, bei verminderter Wachstumsrate unter der 3er Perzentile zu sein, bei den Jungen größer ist.

Abbildung 3.20-2

Vergleich der jährlichen Wachstumsraten diabetischer Jungen und Mädchen anhand der 3er Perzentilen

	♂	♀	
P<3	5	0	5
P≥3	14	17	31
	19	17	

Um die Bedeutung des Serumzinkspiegels für die Wachstumsraten beurteilen zu können, wurde die Wachstumsrate anhand der 50er Perzentilen mit der Untergrenze der Norm des Serumzinkspiegels (s. 3.1.1) verglichen. 5 von 7 Kindern mit erniedrigtem Serumzinkspiegel wiesen auch eine erniedrigte Wachstumsrate auf, d.h. 71% (95%-Konfidenzintervall: 29-96%). 19 der 29 Kinder mit normalem Serumzinkspiegel, d.h. 65% (95%-Konfidenzintervall: 46-82%) wiesen ebenfalls eine erniedrigte Wachstumsrate auf.

Abbildung 3.20-3

Vergleich der jährlichen Wachstumsraten diabetischer Kinder anhand der 50er Perzentilen mit der Serumzinkkonzentration

	Zink<0,92 µg/ml	Zink≥0,92 µg/ml	
P<50	5	19	24
P≥50	2	10	12
	7	29	

Die 5 Kinder mit der erniedrigten Wachstumsrate bei erniedrigtem Serumzinkspiegel wiesen alle eine Wachstumsrate auf, die über der 3er Perzentile lag.

4. Diskussion

Insulin ist ein Zinkmetallprotein. Neben der erwiesenen Bedeutung des Zinks für die Strukturstabilität des Insulins (Harding et al., 1966), ist die Rolle des Zinks bei der Ausschleusung des Insulins aus dem Pankreas nicht eindeutig geklärt (Engelhard und Kiel, 1971; Emdin et al., 1980).

Aussagen über eine mögliche Bedeutung des Zinks für den Diabetes mellitus sind widerspruchlich; so waren selbst Angaben über die Höhe der Serum- und Urinzinkkonzentrationen, sowie Untersuchungen über den Einfluß einer einsetzenden Insulinbehandlung auf die Zinkkonzentration nicht eindeutig. Erniedrigte Serumzinkkonzentrationen diabetischer Kinder und Jugendlicher auf eine Hyperzinkurie zurückzuführen, erwies sich als nicht schlüssig. So konnte zwar eine bis zu 70% erhöhte Zinkurie im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe festgestellt werden, doch unterschieden sich die Serumzinkkonzentrationen in der diabetischen und der gesunden Gruppe nicht signifikant (Sandstead et al, 1969).
Die klinischen Symptome eines Zinkmangels aber auch die Anzahl und die Bedeutung der Zink-Metallenzyme, beziehungsweise Enzymsysteme mit Zink als aktivierendem Metall (siehe Tabelle 1.3-1 und 2.2.1-1) unterstreichen die Bedeutung des Zinks für den Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechsel.
Bei der ohnehin schon schwierigen Stoffwechselführung des Diabetes mellitus vom Typ 1 sollten daher Beeinflussungen durch Zinkmangel möglichst früh erkannt und behandelt werden.
Nähere Aufschlüsse über diese Zusammenhänge könnten Bestimmungen der Serumzink-Konzentrationen während eines oralen Glucose-Toleranztestes geben, bei dem der Glucose-Insulin-Haushalt gezielt belastet wird. In dieser Arbeit wurde zusätzlich das Verhalten der alkalischen Phosphatase während des oralen Glucose-Toleranztestes untersucht, da dieses Zinkmetallenzym als Parameter für die aktuelle Zinkversorgung angesehen wird (Kirchgessner et al., 1979).
Die Untersuchung weiterer Zinkmetallenzyme bei den KLD und KMD schien im oben genannten Zusammenhang ebenfalls sinnvoll.

Da es möglich wäre, daß die Polyurie des Diabetikers einerseits zu Zinkverlusten und damit zu erniedrigten Serumzinkwerten führt, andererseits aber die Konzentration nicht-harngängiger Blutparameter durch ihren Einfluß auf den Hydratationszustand erhöhen kann, wurde ein Effekt der Polyurie dahingehend berücksichtigt, daß die Konzentrationen von Proteinfraktionen und Enzymaktivitäten zusätzlich auf das Gesamteiweiß bezogen wurden.

4.1 Serumzinkwerte

4.1.1 Nüchternwerte

Wie in Abbildung 3.3.1-1 dargestellt, wiesen sowohl die KND als auch die KLD deutlich niedrigere Serumzinkkonzentrationen auf als stoffwechselgesunde Kinder diabetischer Eltern. Vergleicht man beide diabetischen Gruppen miteinander, so ist ein erniedrigter Serumzinkwert bei den KND dreimal so häufig anzutreffen. Die Aktivitäten der alkalischen Phosphatase oder anderer Zinkmetallenzyme waren bei den Kindern beider diabetischer Gruppen, die besonders niedrige Serumzinkkonzentrationen aufwiesen, nicht auffällig; dabei wurde die 5 niedrigsten Serumzinkkonzentrationen berücksichtigt.
Dagegen war eine gleichzeitige Tendenz zu niedrigen Zinkwerten und niedrigen Aktivitäten der LDH und LAP festzustellen. Darauf wird noch einmal näher eingegangen.

4.1.2 Oraler Glucose-Toleranz-Test / Serumzink

Während des Tests nahmen die Serumzinkkonzentrationen bei den gesunden wie bei den KND (die Kinder mit langzeitbetreuten Diabetes mellitus wurden im Rahmen dieser Arbeit diesem Test nicht unterzogen) um etwa den gleichen Betrag ab.
Die Betrachtung des Verhaltens der Serumzinkkonzentration bei den 5 Kindern mit den niedrigsten Werten des Serumzinks als auch der Zinkmetalloenzyme unter Glucosebelastung brachte keine zusätzlichen Erkenntnisse (s. 3.1.2).

Da weder der Vergleich mit gesunden Kindern, noch die gesonderte Betrachtung niedriger Zinkversorgungszustände während des oralen Glucose-Toleranz-Testes zu erkennbaren Abweichungen führte, scheint ein solcher Test für die Beurteilung des Zinkversorgungszustandes nicht geeignet zu sein. Die Vermutung liegt vielmehr nahe, daß die Abnahme der Zinkkonzentration nach Glucose- oder Nahrungszufuhr durch die Tätigkeit der exokrinen Pankreasanteile bedingt ist.

4.2 Gesamteiweiß

Da es möglich wäre, wie unter 4 erwähnt, daß die Polyurie des Diabetikers sowohl zu Zinkverlusten als auch zur Konzentrierung nicht-harngängiger Parameter führen konnte, wurden die Konzentrationen von Proteinfraktionen und Enzymaktivitäten zusätzlich auf das Gesamteiweiß bezogen.

Die Bedeutung des Zinks für den Eiweißstoffwechsel ist allein schon aus der Unentbehrlichkeit von Zink für die RNS- und DNS-Synthese ersichtlich (Sandstead und Rinaldi, 1969; Walravens et al., 1977; Underwood, 1977).

In der vorliegenden Untersuchung lagen die Serumkonzentrationen des Gesamtproteins aller diabetischer Kinder im Normbereich. Für die KND konnte eine negative, signifikante Korrelation zwischen Serumzink- und Gesamteiweißkonzentration festgestellt werden ($p < 0,05$); bei den KLD konnte ebenfalls eine negative Korrelation festgestellt werden, die allerdings nach den hier verwendeten Kriterien mit einem $p < 0,1$ statistisch nicht signifikant war.

So dürfte wohl die Polyurie der diabetischen Kinder der Grund für die in dieser Arbeit festgestellte negative Korrelation sein:
Die Polyurie führt sowohl zu Zinkverlusten als auch zur Konzentrierung des Gesamteiweißes.
Recht übereinstimmend wurden bei chronischem Zinkmangel und Mangelernährung eher erniedrigte Proteinkonzentrationen nachgewiesen; Diskussionsgegenstand für diese Proteinerniedrigung ist derzeit, ob ein Zinkdefizit mehr den Proteinkatabolismus stimuliert oder ob durch ein Zinkdefizit mehr die Proteinsynthese herabgesetzt ist (Bates et al., 1981; Butrimovitz et al., 1978; Hambidge, 1981; Kirchgessner et al., 1976; Sandstead et al., 1969; Wallwork et al., 1981).

4.3 Alkalische Phosphatase

Bei der hier untersuchten Stichprobe konnte eine signifikante Korrelation zwischen den Aktivitäten der alkalischen Phosphatase und der Serumzinkkonzentration nicht festgestellt werden.
In tierexperimentellen Studien war unter homogenen Untersuchungsbedingungen ein Zusammenhang zwischen der Aktivität der alkalischen Phosphatase, einem Zinkmetallenzym, und der Serumzinkkonzentration zu beobachten (Adeniyi et al., 1980).
Bei 3 Jugendlichen mit Zinkmangel war unter Behandlung mit Zinksulfat eine signifikante Korrelation zwischen Serumzinkkonzentration und der Aktivität der alkalischen Phosphatase vor und nach Behandlung festgestellt worden (Kasarskis et al., 1980). Veränderte Aktivitäten der alkalischen Phosphatase wurden aufgrund tierexperimenteller Erfahrungen von einigen Autoren (zum Beispiel Kirchgessner et al., 1980) sogar als diagnostischer Test einer Zinkunterversorgung empfohlen, da unter experimentell induziertem Zinkmangel nach Zinkinjektion ein Anstieg der Aktivität dieses Enzyms beobachtet worden war.

Bei Tierexperimenten lassen sich allerdings besondere Bedingungen herstellen, die unter natürlichen Bedingungen beim Menschen eben nicht vorkommen. Die Aktivität der alkalischen Phosphatase wird durch Faktoren wie Sonnenlicht, Vitamin D-Versorgung und Wachstumsrate ebenfalls stark beeinflußt.

4.4 Lactat-Dehydrogenase

In der vorliegenden Studie konnte, allerdings nur für die Gruppe der KND, eine signifikante, positive Korrelation zwischen der Serumzinkkonzentration und der Aktivität der Lactat-Dehydrogenase im Serum festgestellt werden.
Die Beobachtung, daß in dieser Arbeit die diabetischen Kinder eher niedrigere Serumzinkkonzentrationen aufweisen, gleichzeitig jedoch eine Tendenz zu erhöhten Aktivitäten der Lactat-Dehydrogenase im Serum zeigten, ist insgesamt schwierig zu deuten; erhöhte Werte der Lactat-Dehydrogenase findet man meist bei verschiedenen Anämieformen, infektiöser Mononucleose, beim Herzinfarkt und auch bei akuten toxischen Leberschädigungen, das heißt bei Freisetzung intrazellulärer Enzyme.
Die Bedeutung des Zinks für die Aktivität der Lactat-Dehydrogenase wird widersprüchlich beurteilt. So wurden erniedrigte Aktivitäten bei Zinkmangel festgestellt (Huber und Gershoff, 1973), während andere Untersuchungen diese Beziehung weder im Serum, im Pankreas, Knochen oder Bindegewebe bestätigen konnten (Übersicht in: Prasad et al., 1976).

4.5 Leucin-Arylamidase

In dieser Untersuchung konnte bei den KND eine signifikante Korrelation zwischen ihrem Serumzinkgehalt und der Aktivität der Serum-Leucin-Arylamidase festgestellt werden. Ferner konnte für dieses Enzym bei allen diabetischen Kindern Tendenzen zum unteren Normbereich beobachtet werden.
Dies ließe die Spekulation zu, daß die Leucin-Arylamidase besonders empfindlich auf eine marginale Zinkversorgung anspricht und dadurch die Aussagekraft gering erniedrigter Zinkwerte im Serum als Hinweis auf eine Zinkunterversorgung verbessert.

4.6 Aldolase

Neben dem Nachweis einer insgesamt gegenüber dem Normbereich relativ hohen Aldolasenaktivität in der gesamten Gruppe der diabetischen Kinder ergaben die Untersuchungen dieses Enzyms keine weiteren Aufschlüsse.

4.7 Lipase

In der vorliegenden Untersuchung weisen die diabetischen Kinder, und zwar beide Gruppen, Tendenzen zu niedrigeren Aktivitäten der Lipase auf. Ein Zusammenhang mit der Serumzinkkonzentration konnte nicht festgestellt werden.

Wie die übrigen hier studierten Enzyme ist die Lipase ein Zinkmetallprotein. Sie katalysiert die Spaltung von Triglyceriden in Glycerin und freie Fettsäuren und liegt im Fettgewebe in einem inaktiven Zustand vor. Verschiedene Hormone beeinflußen die Lipaseaktivität, vor allem über das zyklische AMP. Insulin zum Beispiel blockiert den stimulierenden Effekt der Katecholamine und wirkt auf diese Weise antilipolytisch. Schon bei latentem Diabetes mellitus vom Typ 2 findet man bereits vermehrte Konzentrationen an unveresterten Fettsäuren und Triglyceriden im Serum (Roth und Kirchgessner, 1977), d.h. die Lipase-Aktivität ist aus anderen Gründen niedrig.

4.8 Transportproteine des Plasmazinks

Das Plasmazink ist zu 30-40% an α_2-Makroglobulin und an Transferrin und zu 60-70% relativ locker an Albumin gebunden (Kirchgessner, 1980).

Eine signifikante Korrelation der Serumkonzentration der Zinktransportproteine zur Serumzinkkonzentration konnte nicht festgestellt werden. Berücksichtigt man das Gesamteiweiß (siehe auch 4.2), so war eine signifikante positive Korrelation zwischen Albumin und Zink bei den neuentdeckten diabetischen Kindern zu beobachten, das heißt mit abnehmenden Zinkwerten geht auch der Anteil des Albumins am Gesamtprotein zurück. Untersuchungen, die allerdings von einer stark erniedrigten Serumzinkkonzentration (< 0,50 µg/ml) ausgingen, konnten signifikant erniedrigte Konzentrationen von Albumin und Transferrin (Bates et al., 1981), beziehungsweise Albumin, Transferrin und α_2-Makroglobulin (Chesters et al., 1981) nachweisen. Bis auf den oben beschriebenen Zusammenhang konnte keine signifikante Korrelation zwischen den Serumzinkkonzentrationen und diesen Zinktransportproteinen festgestellt werden.

Während sowohl beim Albumin wie beim Transferrin die Werte im Normbereich lagen, konnte bei der Serumkonzentration des α_2-Makroglobulins eher eine Tendenz zu erhöhten Serumwerten festgestellt werden.

Kein diabetisches Kind dieser Untersuchung wies allerdings auch eine Serumzinkkonzentration von unter 0,50 µg/ml auf.

4.9 Immunglobuline

Eine signifikante Korrelation konnte zwischen den hier untersuchten Immunglobulinen und der Serumzinkkonzentration nicht festgestellt werden.

Während bei den neudiagnostizierten diabetischen Kindern [illegible] Tendenzen zu eher erniedrigten Werten aufwies, wurden bei [illegible] Gruppen dagegen Tendenzen zu erhöhten IgM-Werten deutlich. Die IgG-Werte blieben im Normbereich.
Weitaus bedeutender scheinen die Beziehungen zwischen Serumzinkkonzentrationen und zellulärer Immunität zu sein. So konnte eine beeinträchtigte zelluläre Immunität bereits bei Patienten mit marginaler Zinkunterversorgung ohne Zinkmangelsymptomatik und ohne klinisch manifeste Immundefekte erhoben werden (Fioersheim et al., 1980).

Die Immunglobuline scheinen nach den vorliegenden Ergebnissen durch geringe Veränderungen des Zinkversorgungszustandes, wie sie hier zu vermuten sind, nicht beeinflußt zu werden (s. auch 4.2).

4.10 Coeruloplasmin

Coeruloplasmin ist ein Kupfer-Metalloprotein, dessen Plasmaspiegel zur Kupferversorgung in Beziehung steht.
In der vorliegenden Arbeit lagen die Coeruloplasminkonzentrationen im Normbereich. Weiterhin ließ sich kein Zusammenhang zwischen dem Serumzink- und Serumcoeruloplasminspiegel entdecken.
Auf die sehr interessante Wechselwirkung zwischen Zink und Kupfer wurde schon unter 2.2.2 hingewiesen. Dabei scheint eine Beeinflußung des Kupferstoffwechsels durch Zink auch bei ausreichender Kupferversorgung möglich zu sein (Kirchgessner et al., 1980).

4.11 Retinolbindendes Protein

Eine signifikante Korrelation zwischen der Serumzink- und der Retinolbindenden Proteinkonzentration war nicht festzustellen. Die Serumkonzentrationen der KND als auch der KLD wiesen deutliche Tendenzen zu erhöhten Werten auf.
Zink ist notwendig für eine normale Mobilisierung von Vitamin A aus der Leber (Smith et al., 1973). Nach Absorption ist Vitamin A hauptsächlich in der Leber gelagert und wird dann vom Retinolbindenden Protein ins Gewebe transportiert. Der Komplex Vitamin A - Retinolbindendes Protein zirkuliert im Blut in Bindung an Pre-Albumin (Palin, Underwood et al., 1979).

Insgesamt bestätigt die Untersuchung dieses Proteins die schon oben (s. 4.2, 4.8, 4.9) beschriebenen Zusammenhänge zwischen Serumzinkwerten und Serumproteinen. Für die Diagnose einer marginalen Zinkversorgung scheint das Retinolbindende Protein nicht geeignet zu sein.

4.12 Eiweißelektrophorese

Die zwischen der Serumzinkkonzentration und der α_1-Fraktion festgestellte signifikante Korrelation läßt sich durch die in dieser Arbeit untersuchten übrigen Protein-Parameter nicht erklären. In der α-Fraktion wandern u.a. die folgenden Proteine: α_1-Lipoproteine, α_1-Antitrypsin Transcortin (Deutsch und Geyer, 1975).
Eine Nachuntersuchung weiterer Proteine und deren Beziehungen zum Zinkhaushalt erscheint interessant.

4.13 HbA_1w

Die mit der mittleren zirkulierenden Blutzuckerkonzentration proprotionale Hämoglobinfraktion steht offensichtlich nicht mit der Zinkversorgung in Beziehung; einschränkend muß jedoch gesagt werden, daß lediglich bei 9 KND Wertepaare zur Verfügung standen.

4.14 Wachstum

23 von 36 diabetischen Kindern wachsen langsamer als der Wert der 50er Perzentile gleichaltriger gesunder Kinder angibt. Diese Beobachtung trifft vor allem auf die Wachstumsrate diabetischer Mädchen zu. 5 von 20 Jungen haben eine Wachstumsrate unter der 3er Perzentile. Diese Ergebnisse bestätigen Ergebnisse der Literatur, wonach diabetische Kinder in der Tendenz langsamer wachsen als gesunde (Schöffling et al., 1977; Mehnert et al., 1971). Die während des Verlaufs der diabetischen Erkrankung geringgradige Reduktion der Größenentwicklung soll später teilweise jedoch wieder aufgeholt werden (Hürter, 1982).
In diesem Zusammenhang wurde der Frage nachgegangen, ob niedrige Serumzinkwerte das langsamere Wachstum erklären könnte. Dies ist nach den hier vorliegenden Ergebnissen nicht der Fall. Einschränkend muß allerdings bemerkt werden, daß die Serumzinkkonzentration den Zinkversorgungszustand nicht zuverlässig widerspiegelt. Es ist zu erwarten, daß Verbesserungen der relevanten Parameter besseren Einblick in die Zusammenhänge zwischen Zinkversorgung, Diabetes mellitus und Wachstum gewährleisten werden. Die Analyse von Zusammenhängen zwischen Serumzink und Wachstumsparametern muß insofern noch mit besonderer Vorsicht betrachtet werden, als Serumzink eher etwas über kurzzeitige Phänomene der Zinkhomoostase aussagt, während Wachstum als integrierter Effekt zahlreicher Einflüsse über einen längeren Zeitraum anzusehen ist. Die Analyse von Zink im Haar wäre hierfür interessanter gewesen (Amador, 1975; Bergmann, 1979; Bergmann et al., 1980), stand aber nicht zur Verfügung. Unter klinischen Bedingungen erscheint es durchaus vertretbar, Kindern mit einem Diabetes mellitus Zinksupplemente zu geben (Aughey et al., 1977; Tschumi et al., 1981), wenn sie schlecht wachsen. Die Dosierung sollte zwischen 10 und 50 mg/Tag liegen, eine Therapiedauer bis zu einem halben Jahr erscheint vertretbar. Wachstumsrate, Serum-, evtl. Haarzinkwerte und Zinkmetalloenzyme sollten dabei sorgfältig gemessen werden. Als möglicher künftiger Parameter kommt die Zinkkonzentration in Leukozyten in Betracht (Pekarek et al., 1979).

5. Zusammenfassung

24 Kinder mit neuentdecktem und 53 Kinder mit langzeitbetreutem Diabetes mellitus der Berliner Universitätskinderklinik im Alter zwischen 3 und 17 Jahren wurden dahingehend untersucht, ob sich ihre Serumzinkwerte von denen stoffwechselgesunder Kinder unterscheiden und wie häufig erniedrigte Werte vorkommen. Da Insulin ein Zinkmetalloprotein ist und die Bedeutung des Zinks beim Diabetes mellitus widersprüchlich beurteilt wird, wurde darüberhinaus die Beziehung der Serumzinkkonzentration zu einer Reihe von Zinkmetalloproteinen analysiert, die man als sogenannte Leitenzyme beziehungsweise -proteine für den Zinkversorgungszustand verwenden kann. Die 24 Kinder mit neuentdecktem Diabetes mellitus erhielten nach Stoffwechselkompensation einen oralen Glucose-Toleranz-Test. Dabei sollte auch das Verhalten des Serumzinks während der Glucosebelastung ermittelt und mit einer Gruppe stoffwechselgesunder Kinder diabetischer Eltern verglichen werden. Es wurde versucht, Beeinflussungen der Serumkonzentrationen der untersuchten Parameter durch die Polyurie des Diabetikers zu berücksichtigen.

Nach den vorliegenden Befunden scheint ein gravierender Zinkmangel mit Hypoproteinämie und beeinträchtigter Aktivität von Zinkenzymen nicht vorzukommen. Diabetische Kinder weisen insgesamt niedrigere Serumzinkkonzentrationen auf als stoffwechselgesunde Kinder. 5 der 24 neuentdeckten Fälle könnten einen marginalen Zinkversorgungszustand aufgewiesen haben mit Serumzinkwerten unter 0,80 µg/ml, deren gesonderte Betrachtung jedoch zu keinen weiteren Ergebnissen führte.

Von den Zinkmetalloenzymen ließen die Leucin-Arylamidase und die Lactat-Dehydrogenase eine Parallelität (signifikante, positive Korrelation) bei insgesamt niedrigen Werten erkennen. Auch die Lipasewerte könnten sich bei weiteren Untersuchungen noch als wichtig erweisen. Der Anteil des Albumins am Gesamtprotein wies ebenfalls eine positive Korrelation zu den (erniedrigten) Serumzinkwerten auf. Die negative Beziehung zwischen Serum-Gesamteiweiß und -zink könnte dafür sprechen, daß eine mit der diabetischen Polyurie einhergehende Erhöhung der Serumproteinkonzentration die Serumzinkkonzentration proportional erniedrigte.

Die Zinkveränderungen unter dem oralen Glucose-Toleranz-Test, das heißt eine Abnahme der Serumzinkkonzentrationen um etwa den gleichen Betrag bei gesunden und diabetischen Kinder, sprechen dafür, daß es sich nicht um ein mit dem Insulin zusammenhängendes Geschehen handelt, sondern eher um ein vom exokrinen Pankreas bestimmtes Phänomen.

Als diagnostischer Test für marginalen Zinkmangel scheint die Aktivität der alkalischen Phosphate nicht geeignet.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung bestätigen die Tendenz der Reduktion der Größenentwicklung diabetischer Kinder. Dieser Sachverhalt ließ sich jedoch nicht durch niedrige Serumzinkwerte erklären.

Zinkmangel könnte durch seine Beeinflussung des Wachstums und seiner vermuteten Beziehung zu arteriellen Erkrankungen den Zustand diabetischer Kinder zusätzlich belasten. Darüberhinaus sollte wegen der vielfältigen Auswirkungen eines Zinkmangels auf Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechsel, als auch wegen der Möglichkeit, daß Zinkmangel während der Gravidität zu Mißbildungen der Frucht führen kann, diesem Spurenelement Aufmerksamkeit gewidmet werden.

Da der zuverlässigste Indikator zur Beurteilung der klinischen Relevanz marginaler Zinkversorgungszustände und auch eines Zinkmangels das positive Ansprechen auf eine Zinksubstitution ist, könnte für die Gruppe der diabetischen Kinder eine Studie erwogen werden, in der kontrolliert Zink supplementiert würde.

Literatur

1. Adeniyi, F.A. and Heaton, F.W.:
The effect of zinc deficiency on alkaline phosphatase and its isoenzymes.
Br. J. Nutr. 43: 561 (1980)

2. Adler, M., Hebberecht, G., Mestdagh, M., Gremaux, M., Devroede, A., and Christophe, J.:
The pancreatic secretion of zinc in man and rat.
Gastroent. Clin. Biol. 4: 441 (1980)

3. Alexander, F.W.:
The role of zinc in childhood diabetes mellitus.
Proc. Nutr. Soc. 38: 106A (1979)

4. Amador, M.:
Hair zinc conzentration in diabetic children.
Lancet 6: 1146 (1975)

5. Arquilla, E.R., Packer, S., Termas, W. and Miyamoto, S.:
The effect of zinc on insulin metabolism.
Endocrinology 103: 1440 (1978)

6. Aughey, E., Grant, L., Furman, B.L. and Bryden, W.F.:
The effects of oral zinc supplementation in the mouse.
J. Comp. Path. 87: 1 (1977)

7. Bachmann, K.-D.:
Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter.
G. Thieme Verlag Stuttgart, New York 1980

8. Bates, J. and McClain, C.J.:
The effect of severe zinc deficiency on serum levels of albumin, transferrin and prealbumin in man.
Am. J. Clin. Nutr. 34: 1655 (1981)

9. Becker, D.J., Tsalikian, E., Daneman, D., Hengstenberg, F. and Drash, A.L.:
Plasma lipids and glycosylated hemoglobin in children with insulindependent diabetes mellitus.
Pediat. adolesc. Endocr. 9: 305 (1981)

10. Behringwerke AG, Medizinische Information und Vertrieb
Postfach 80 02 80, 6230 Frankfurt am Main

11. Bergmann, K.E., Stegner, W., Klarl, A., Makosch, G., Tews, K.H. and Bergmann, R.L.:
Zinkmangel im Kindesalter.
In: Glaedtke, E., Heimann, G. and Eckert, I.:
Spurenelemente - Analytik, Umsatz, Bedarf, Mangel und Toxikologie
G. Thieme Verlag Stuttgart, New York 1979a, S. 95

12. Bergmann, K.E.:
Vorkommen von Zinkmangel im Wachstumsalter und seine biologische Bedeutung.
Pädiatrische Habilitationsschrift, Fachbereich Humanmedizin der Johann-Wolfgang-Goethe Universität, Frankfurt / Main 1979

13. Bergmann, K.E., Makosch, G. and Tews, K.-H.:
Abnormalities of hair zinc concentration in mothers of newborn infants with spina bifida.
Americ. J. Clin. Nutr. 33: 2145 (1980)

14. Boehringer, Mannheim
Diagnostica Januar 1978

15. Boehringer, Mannheim
Diagnostica Oktober 1979

16. Briggs, M.H., Garcia-Webb, P. and Briggs, M.:
Zinc deficiency in man.
Lancet 1: 1396 (1973)

17. Butrimovitz, G.P. and Purdy, W.C.:
The determination of zinc in blood plasma by atomic absorption spectrometry.
Analytica Chimica Acta 94: 63 (1977)

18. Butrimovitz, G.P. and Purdy, W.C.:
Zinc nutrition and growth in a childhood population.
Am. J. Clin. Nutr. 31: 1409 (1978)

19. Caughey, J.F.:
Zinc deficiency in man.
Lancet 1: 993 (1973)

20. Chesters, J.K. and Will, M.:
Zinc transport proteins in plasma.
Br. J. Nutr. 46 111 (1981)

21. Deutsch, E. und Geyer, G.:
Laboratoriumsdiagnostik
Hartmann-Verlag, Berlin 1975

22. Documenta Geigy
Wissenschaftliche Tabellen
7. Auflage, Geigy Pharma, Basel 1977

23. Dick, W. and Gladtke, E.:
Acrodermatitis im Kindesalter.
Klin. Pädiat. 189: 401 (1977)

24. Draminsky-Petersen, H., Korsgaard, B., Deckert, T. and Nielsen, E.:
Growth, body weight and insulin requirement in diabetic children.
Acta Paediatr. Scand. 67: 453 (1978)

25. Drash, A., Becker, D.J., Kenien, A.G. and Steranchak, L.:
Nutritional considerations in the treatment of the child with diabetes mellitus.
In: Suskind, R.M.: Textbook of ped. nutrition
Raven Press, New York 1981

26. Emdin, S.O., Dodson, G.G., Cutfield, J.M. and Cutfield, S.M.:
Role of zinc in insulin biosynthesis.
Diabetologia 19: 174 (1980)

27. Engelhart, K. and Kief, H.:
Über das funktionelle Verhalten von Zink und Insulin in den ß-Zellen des Rattenpankreas.
Virchows Arch. Abt. B. Zellpath. 4: 294 (1970)

28. Floersheim, G.L. and Boesch, J.H.:
Wirkung von oralem Zinksulfat auf die immunologische Reaktivität beim Menschen.
Schweiz. med. Wschr. 110: 998 (1980)

29. Hägglöf, B., Hallmanns, G., Homgren, G. and Ludvigsson, J.:
A prospective study of serum-zinc in juvenile onset diabetes mellitus.
Acta endocr. 88: 42 (1978)

30. Hambidge, K.M.:
Trace element deficiencies in childhood.
In: Suskind, R.M. (Hrsg.): Textbook of pediatr. Nutr.
Raven Press, New York 1981, S. 163

31. Hambidge, K.M., Walravens, P.A. and Neldner, K.H.:
The role of zinc in the pathogenesis and treatment of acrodermatitis enteropathica.
In: Brewer, C.J. and Prasad, A.S. (Hrsg.): Zinc metabolism: Current aspects in health and disease.
Alan. R. Liss, New York 1977

32. Harding, M.M., Hodgkin, D.C., Kennedy, A.F., O'Connor, A. and Weitzmann, P.D.J.:
The crystal structure of insulin.
J. Mol. Biol. 16: 212 (1966)

33. Helgason, T., Ewen, S.W.B., Ross, J.S. and Stowers, J.M.:
Diabetes produced in mice by smoked/cured mutton.
Lancet 6: 1017 (1982)

34. Helgason, T. and Jonasson, M.R.:
Evidence for a food additive as a cause of ketosis-prone diabetes.
Lancet 3: 716 (1981)

35. Hellwege, H.H.:
Der Serumzinkspiegel und seine Veränderungen bei einigen Krankheiten im Kindesalter.
Mschr. Kinderheilkd. 119: 37 (1971)

36. Hendricks, D.G. and Mahoney, A.W.:
Glucose tolerance in zinc deficient rats.
J. Nutr. 102: 1079 (1972)

37. Henkin, R.I.:
Newer aspects of copper and zinc metabolism.
In: Mertz, W. and Cornatzer, W.E. (Hrsg.): Never trace elements in nutrition.
Marcel Dekker, New York 1971, S. 255

38. Himmelhoch, R.S.:
Leucine aminopeptidase: a zinc metalloenzyme.
Arch. Biochem. Biophysics 134: 597 (1969)

39. Howell, S.C., Tyhurst, M., Duvefelt, H., Andersson, A. and Hellerström, C.:
Role of zinc and calcium in the formation and storage of insulin in the pancreatic ß-cell.
Cell. Tissue Res. 188: 107 (1978)

40. Huber, A.M. and Gershoff, S.:
Effect of zinc deficiency in rats on insulin release from pancreas.
J. Nutr. 103: 1739 (1973)

41. Hürter, P.:
Diabetes bei Kindern und Jugendlichen.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1982

42. Huntsberger, D.V. and Leaverton, P.E.:
Statistical interference in the biomedical sciences.
Allyn and Bacon, Boston 1970

43. Jacob, R.A., Sandstead, H.H., Solomons, N.W., Rieger, Chr. and Rothberg, R.:
Zinc status and vitamin A transport in cystic fibrosis.
Am. J. Clin. Nutr. 31: 638 (1978)

44. Jameson, S.:
Effects of zinc-deficiency in human reproduktion.
Acta Med. Scand. Suppl.: 593 (1976)

45. Kasarskis, E.J. and Schuna, A.:
Serum alkaline phosphatase after treatment of zinc deficiency in humans.
Am. J. Clin. Nutr. 33: 2609 (1980)

46. Khattab, M., Danasoury, M., Sharaf, M. and ElSherbeny, A.:
Zinc in serum and urine of diabetics.
J. Egypt. Med. Assoz. 59: 597 (1976)

47. Kirchgessner, M., Roth, H.P. and Weigand, E.:
Biochemical changes in zinc deficiency.
In: Trace elements in human health and disease. Prasad, A.S. and Oberleas, O. (Hrsg.)
Academic Press New York 1976, S. 189

48. Kirchgessner, M. and Schwarz, F.J.:
Interactions of copper with other trace elements.
In: Nriagu, J.U. (Hrsg.): Copper in the environment.
J. Wiley and sons, New York 1979, S. 433

49. Kirchgessner, M., Weigand, E., Schnegg, A., Graßmann, E., Schwarz, F.J. and Roth, H.-P.:
Spurenelemente.
In: Cremer, H.-D., Hötzel, D. and Kühnau, J.: Ernährungslehre and Diätetik.
G. Thieme Verlag Stuttgart, New York 1980, S. 275

50. Koepp, P. and Kühnau, J.:
Insulinrestsekretion (C-Peptid) und einige andere Parameter für den Langzeitverlauf bei Patienten mit insulin-bedürftigem Diabetes mellitus.
Monatsschr. Kinderheilkd. 130: 215 (1982)

51. Kosman, D.J., and Henkin, R.I.:
Plasma and serum zinc concentrations.
Lancet I: 1410 (1979)

52. Lopes-Virella, M.F., Wohltmann, H.J., Loadholt, C.B. and Buse, M.G.:
Plasma lipids and lipoproteins in young insulin-dependent diabetic patients: relationship with control.
Diabetologia 21: 216 (1981)

53. Ludvigsen, C., McDaniel, M. and Lacy, P.E.:
The mechanism of zinc uptake in isolated islets of Langerhans.
Diabetes 28: 570 (1979)

54. Mehnert, H. und Schöffling, K.:
Diabetologie in Klinik und Praxis.
G. Thieme Verlag Stuttgart 1971

55. Palin, D., Underwood, B.A. and Deming, C.R.:
The effect of oral zinc supplementation on plasma levels of vitamin A and retinol-binding protein in cystic fibrosis.
Am. J. Clin. Nutr. 32: 1253 (1979)

56. Pallauf, J. and Kirchgessner, M.:
Einfluß mangelnder Zinkversorgung auf Verdaulichkeit und Verwertung von Nährstoffen.
Arch. Tierernährung 7: 457 (1976)

57. Parisi, A.F. and Kallee, B.L.:
Isolation of a zinc α_2-macroglobulin from human serum.
Biochemistry 9: 2421 (1970)

58. Pekarek, R.S., Sandstead, H.H., Jacob, R.A. and Barcome, D.F.:
Abnormal cellular immune responses during acquired zinc deficiency.
Am. J. Clin. Nutr. 32: 1466 (1979)

59. Persigehl, M, Höck, A., Kasperek, K., Land, E. and Feinendegen, E.:
Änderung der Zinkkonzentration im Serum bei verschiedenen Stoffwechselsituationen.
Z. klin. Chem., klin. Biochem. 12: 171 (1974)

60. Pories, W.J., Strain, W.H. and Rob, C.G.:
Trace elements and wound healing.
In: 1st annual conf. on trace substances in environmental health.
Columbia, Missouri 1967, S. 114

61. Prasad, A.S. and Oberleas, D.:
Trace elements in human health and disease.
Academic Press, New York, San Francisco, London 1976, S. 185

62. Quartermann, J., Mills, C.F. and Humphries, W.R.:
The reduced secretion of, and sensitivity to insulin in zinc-deficient rats.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 25: 354 (1966)

63. Quartermann, J. and Florence E.:
Observations on glucose-tolerance and plasma levels of free fatty acids and insulin in zinc-deficient rats.
Br. J. Nutr. 28: 75 (1972)

64. Rhode, W. Meissner, D. and Jaross, W.:
Serumzink im Kindesalter.
Z. med. Labor.-Diagn. 20: 343 (1979)

65. Rosenbloom, A.L.:
Classifikation and diagnosis of diabetes mellitus in children and adolescents.
J. Pediatr. 98: 320 (1981)

66. Rosenkranz, A.:
Diabetes mellitus im Kindesalter.
G. Thieme-Verlag Stuttgart, 1971

67. Roth, H.P. and Kirchgessner, M.:
Insulingehalte im Serum und Plasma von Zinkmangelratten vor und nach Glukosestimulierung.
Intern. Z. Vit. Ernähr.-Forschung 45: 201 (1975a)

68. Roth, H.P., Schneider, K. and Kirchgessner, M.:
Zur Wirkung von Zinkmangel auf die Glukosetoleranz.
Arch. Tierernährung 25: 545 (1975)

69. Roth, H.P. and Kirchgessner, M.:
Zum Einfluß von Zinkmangel auf den Fettstoffwechsel.
Int. J. Vit. Nutr. Res. 47: 275 (1977)

70. Roth, H.P. and Kirchgessner, M.:
Zinc and insulin metabolism.
Biol. Trace Elem. Res. 3: 13 (1981)

71. Sachs, L.:
Angewandte Statistik.
5. Auflage Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1978

72. Sandstead, H.H. and Rinaldi, R.H.:
Impairment of deoxyribonucleic acid synthesis by dietary zinc deficiency in the rat.
J. Cell. Phys. 73: 81 (1969)

73. Sitzmann, F.C.:
Normalwerte.
H. Marseille Verlag München 1976

74. Smith, J.C., McDaniel, E.G., Fan, F.F. and Halstead, J.A.:
Zinc: a trace element essential in vitamin A metabolism.
Science 181: 954 (1973)

75. Solomons, N.W. and Rosenfield, R.L.:
Growth and zinc nutrition.
Pediat. Res. 10 923 (1976)

76. Spears, A.B., Kaufmann, B.M., Matlock, M.B., Saharia, S.S. and Sachdeva, H.S.:
Serum-zinc as an index of zinc status.
Lancet 1: 526 (1976)

77. Strain, W.H., Laseri, A. and Pories, W.J.:
Zinc deficiency in babies.
Proc. 7th Inten. Congr. Nutr. 5: 759 (1966)

78. Struwe, Fr.E.:
Prognose des juvenilen Insulinmangeldiabetes.
In: Bachmann, K.-D. (Hrsg.): Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter.
G. Thieme Verlag Stuttgart, New York 1980

79. Schöffling, K. and Petzoldt, R.:
Ätiologie, Pathogenese, Epidemiologie, Einteilung, Verlauf and Prognose des Diabetes mellitus.
In: Mehnert, H. and Schöffling, K. (Hrsg.): Diabetologie in Klinik und Praxis.
G. Thieme Verlag Stuttgart 1977

80. Schwalb, H. and Gaebel, W.:
Zur prognostischen Aussage des 1-h-Wertes nach Glukose-Belastung.
Klin. Wochenschr. 59: 743 (1981)

81. Schwarz, F.J. and Kirchgessner, M.:
Zur Verteilung und Ausscheidung i.v. applizierten Zinks bei unterschiedlich Zn-versorgten Ratten.
Zbl. Vet. Med. A 23: 836 (1976)

82. Thomas, L.:
Labor und Diagnose.
Medizinsche Verlagsgesellschaft, Marburg / Lahn 1978

83. Tanner, J.M. and Whitehouse, R.H.:
Standards for Height and Weight.
Arch. Dis. Childh. 51: 170 (1976)

84. Tschumi, P. and Floersheim, G.L.:
Zur Verträglichkeit von hochdosierten peroralem Zinksulfat.
Schweiz. med. Wschr. 111: 1573 (1981)

85. Underwood, E.J.:
Trace elements in human and animal nutrition.
4. Edit. Academic Press, New York, San Francisco, London 1977

86. Versieck, J.:
Normal levels of trace elements in human blood plasma or serum.
Analyt. Chim. Acta 116: 217 (1980)

87. Versieck, J., Barbier, F., Speecke, A. and Hoste, J.:
Plasma zinc levels.
Lancet 1: 682 (1974)

88. Wallwork, J.C., Fosmire, G.J. and Sandstead, H.H.:
Effect of zinc deficiency on appetite and plasma amino acid concentrations in the rat.
Br. J. Nutr. 45: 127 (1981)

89. Walravens, P.A. and Hambidge, K.M.:
Nutritional zinc deficiency in infants and children.
In: Brewer, G.J. and Prasad, A.S. (Hrsg.): Zinc metabolism: current aspects in health and disease.
Alan R. Liss, New York 1977

90. Weber, B.:
Diabetes mellitus im Kindesalter.
Pharmakotherapie 3: 119 (1980)

91. Weber, B.:
Kriterien guter Diabeteseinstellung bei Kindern und Jugendlichen.
Monatsschr. Kinderheilkd. 130: 193 (1982)

92. WHO Expert Committee On Diabetes Mellitus.
Techn. Report Series No. 646, Genf 1980

7. Urliste der KND

Die Dimensionen entsprechen den unter 2 angegebenen.

Pat.-Nr.		Geschl.	Zink	Alk.Phos.	Albumin
1	0'	♀	1,25	307	4,40
	60'		0,98	260	3,79
	120'		0,88	389	4,28
2	0'	♀	0,99	92	3,90
	60'		0,91	344	4,15
3	0'	♂	1,35	89	4,20
	60'		1,07	90	4,03
4	0'	♂	0,80	97	4,20
	60'		1,02	205	4,40
5	0'	♂	1,06	55	4,20
	60'		0,80	234	4,28
6	0'	♂	0,88	394	3,75
	60'		0,82	399	3,78
	120'		0,87	310	3,55
7	0'	♂	1,09	279	4,01
	60'		1,00	339	2,96
	120'		0,97	257	3,65
8	0'	♀	1,40	671	4,28
	60'		0,96	444	3,90
	120'		1,04	392	7,32 (2x)
9	0'	♀	1,07	75	3,65
	60'		1,07	48	4,18

Pat.-Nr.		Geschl.	Zink	Alk.Phos.	Albumin
10	0'	♂	1,07	102	3,76
	60'		1,07	97	4,28
11	0'	♂	0,78	76	3,90
	60'		0,65	69	3,79
	120'		0,62	74	3,55
12	0'	♀	1,28	251	3,30
	60'		0,99	137	3,65
	120'		1,04	168	3,66
13	0'	♀	0,77	385	4,80
	60'		0,60	328	4,03
	120'		0,83	324	3,90
14	0'	♀	0,71	614	4,15
	60'		0,67	576	4,25
	120'		0,73	582	3,79
15	0'	♂	0,89	93	4,80
	60'		0,80	101	3,90
16	0'	♀	1,22	317	4,15
	60'		0,75	334	3,66
	120'		0,87	374	4,03
17	0'	♀	0,92	381	3,55
	60'		0,66	363	3,66
	120'		0,73	374	4,15
18	0'	♂	1,56	280	3,90
	60'		0,71	459	5,32

Pat.-Nr.		Geschl.	Zink	Alk.Phos.	Albumin
19	0'	♂	1,04	335	3,90
	60'		0,71	340	3,90
20	0'	♂	0,86	204	3,55
	60'		0,97	197	4,03
	120'		0,81	202	4,15
21	0'	♀	1,19	196	4,89
	60'		0,88	112	4,15
22	0'	♂	0,75	124	3,66
	60'		0,56	109	3,32
23	0'	♂	0,88	233	3,43
	60'		0,72	223	3,20
	120'		0,80	245	3,20
24	0'	♀	0,97	628	4,15
	60'		0,71	583	4,28
	120'		0,70	538	3,79

Pat.-Nr.	LDH	LAP	Aldol.	Lipase	Transferrin
1	200	24,0	7,1	4,6	254
2	176	34,0	9,4	46,5	360
3	197	9,0	5,7	37,0	228
4	170	12,0	0,5	28,0	240
5	283	16,0	3,9	65,0	326
6	228	12,0	2,1	3,7	240
7	346	23,3	9,6	20,2	222
8	240	24,5	5,4	24,7	206
9	194	15,5	0,8	61,8	355
10	181	18,3	4,5	61,8	218
11	221	8,1	9,9	43,8	313
12	377	17,0	9,3	80,3	311
13	273	17,7	3,9	37,6	333
14	215	15,5	5,8	62,6	333
15	+	13,7	4,0	37,0	333
16	139	20,4	4,7	18,5	333
17	130	13,7	4,4	74,1	252
18	170	18,8	6,3	12,3	262
19	474	1,9	21,5	18,5	279
20	197	14,0	11,0	15,2	292
21	170	11,1	5,3	20,2	282
22	142	8,5	2,6	30,4	313
23	395	8,9	10,5	71,2	186
24	237	20,3	5,7	38,8	251

Pat.-Nr.	IgA	IgG	IgM	Coerulopl.	α_2-Makro.
1	176	1190	194	18,8	346
2	230	800	164	54,7	404
3	102	1140	170	47,1	300
4	244	1300	242	33,8	176
5	78	960	94	27,6	414
6	104	620	181	25,7	404
7	126	1363	76	30,7	449
8	97	1080	97	30,7	203
9	223	900	91	50,6	96
10	118	970	150	13,5	121
11	146	1161	111	30,7	373
12	259	1577	188	41,8	436
13	66	1666	166	33,8	651
14	151	1313	202	31,7	434
15	116	1161	222	30,7	388
16	207	1467	262	29,8	515
17	131	1313	237	20,8	575
18	96	1262	207	20,8	449
19	190	+	+	47,8	378
20	257	1161	81	33,6	380
21	207	1313	262	27,9	575
22	267	1060	222	39,5	330
23	+	973	273	33,6	298
24	290	1240	204	29,8	364

Pat.-Nr.	RBP	Ges.-Eiweiß	HbA_1w
1	4,14	7,22	-
2	4,80	6,65	-
3	6,86	7,32	-
4	8,00	7,40	-
5	5,06	6,89	-
6	3,52	6,19	10,8
7	3,28	7,09	7,2
8	1,76	6,39	-
9	5,80	6,24	-
10	5,50	6,13	-
11	4,00	7,12	-
12	3,16	6,90	10,5
13	4,52	8,02	10,1
14	4,94	7,18	8,7
15	8,35	6,83	-
16	6,24	5,64	9,1
17	5,78	6,28	-
18	6,86	5,08	-
19	6,54	6,24	-
20	4,40	7,68	-
21	5,64	7,71	11,9
22	7,68	7,04	-
23	2,50	7,45	12,8
24	2,76	7,81	9,0

Elektrophorese der KND (g/l)

Pat.-Nr.	Albumin	α_1	α_2	β	γ
1	4,58	0,25	0	0,65	1,10
2	4,06	0,25	0,85	0,77	0,96
3	4,81	0,24	0,60	0,67	0,97
4	4,70	0,25	0,53	0,67	1,09
5	4,43	0,23	0,63	0,65	0,97
6	4,18	0,19	0,63	0,47	0,73
7	4,68	0,21	0,64	0,85	0,72
8	4,09	0,20	0,66	0,46	0,98
9	3,88	0,25	0,62	0,71	0,79
10	4,06	0,21	0,47	0,57	0,82
11	4,46	0,24	0,63	0,63	1,15
12	3,90	0,20	0,80	0,68	1,32
13	5,12	0,22	0,83	0,67	1,18
14	4,77	0,24	0,59	0,53	1,06
15	4,23	0,28	0,66	0,47	1,19
16	3,46	0,21	0,62	0,40	0,95
17	4,16	0,21	0,57	0,50	0,84
18	3,44	0,17	0,38	0,39	0,70
19	3,40	0,23	0,73	0,57	1,31
20	4,75	0,24	0,80	0,55	1,34
21	–	–	–	–	–
22	4,13	0,37	0,73	0,62	1,19
23	4,25	0,28	0,99	0,60	1,33
24	4,83	0,23	0,66	0,69	1,40

Urliste der KLD

Die Dimensionen entsprechen den unter 2 angegebenen.

Pat.-Nr.	Geschl.	Zink	AP	LDH	LAP	Aldol.	Lipase
1	♀	1,15	160	316	15,9	10,9	37,6
2	♀	1,18	100	361	21,8	10,4	30,9
3	♀	1,02	524	331	21,8	13,4	37,0
4	♀	0,99	225	295	12,9	8,7	24,7
5	♂	1,12	155	346	22,2	41,4 (2x)	49,4
6	♂	0,64	110	218	17,0	10,1	56,4
7	♂	1,21	262	273	15,9	7,7	18,8
8	♂	1,41	137	382	13,7	9,8	56,4
9	♀	1,02	291	367	10,7	11,0	37,6
10	♂	1,61	339	340	13,3	9,1	18,8
11	♀	0,94	65	294	9,6	10,5	80,3
12	♂	1,30	283	261	18,5	10,0	30,9
13	♂	0,93	283	209	18,5	4,5	37,0
14	♂	1,06	303	221	13,7	6,9	24,7
15	♂	0,98	188	224	14,0	11,7	24,7
16	♀	1,07	197	218	19,6	8,8	24,7
17	♀	1,22	134	583	13,7	24,0	18,5
18	♂	1,06	254	313	21,5	12,5	34,5
19	♀	1,07	114	392	11,8	28,7	6,2
20	♀	1,35	394	449	21,8	16,0	55,6
21	♂	0,68	242	164	22,9	8,1	30,9
22	♂	1,04	353	279	19,3	8,3	30,9
23	♂	1,19	148	240	13,0	8,9	68,0
24	♂	0,99	279	188	12,6	6,2	91,2
25	♂	1,32	366	240	15,9	6,7	15,2
26	♀	1,12	213	267	16,6	6,4	15,2
27	♀	1,02	163	298	7,0	15,9	-
28	♀	1,13	359	201	17,0	8,9	72,9
29	♂	0,80	90	271	22,9	5,8	39,8
30	♂	1,06	341	243	14,8	6,3	33,2

Pat.-Nr.	Geschl.	Zink	AP	[illegible]	[illegible]	[illegible]	Lipase
31	o	1,28	383	[illegible]	[illegible]	[illegible]	17,6
32	♀	0,75	287	[illegible]	[illegible]	[illegible]	194,0
33	♀	1,02	298	[illegible]	[illegible]	[illegible]	32,4
34	o	0,96	271	[illegible]	[illegible]	[illegible]	116,0
35	♀	1,18	289	[illegible]	[illegible]	[illegible]	155,0
36	♀	0,82	144	191	[illegible]	[illegible]	32,4
37	♀	1,00	449	[illegible]	[illegible]	[illegible]	26,0
38	o	1,36	781	273	9,2	[illegible]	41,0
39	o	1,41	326	337	[illegible]	[illegible]	29,3
40	o	1,16	190	234	10,7	[illegible]	35,1
41	♀	1,03	113	[illegible]	[illegible]	4,6	35,1
42	o	1,06	204	197	15,9	9,3	11,7
43	♀	0,92	232	200	13,3	6,6	23,4
44	♀	1,13	124	215	11,1	8,6	41,0
45	♀	1,08	181	-	12,6	11,5	11,7
46	o	1,04	117	200	13,3	8,2	11,7
47	♀	0,99	423	234	12,2	10,0	35,1
48	♀	0,79	467	167	11,5	9,1	29,2
49	♀	1,32	335	139	18,1	4,9	35,1
50	♀	0,99	212	288	15,9	8,4	5,8
51	♀	1,15	104	224	14,4	6,4	11,7
52	o	1,06	680	270	23,7	8,0	11,7
53	o	0,98	98	210	14,0	10,6	59,7

Pat.-Nr.	Transf.	IgA	IgG	IgM	Albumin
1	292	333	1464	80	3,90
2	369	196	665	311	3,18
3	257	113	1009	188	3,77
4	297	135	972	196	3,07
5	270	93	936	165	3,88
6	383	136	1363	156	4,80
7	383	247	1161	126	5,10
8	322	282	1262	257	4,28
9	186	297	1060	131	-
10	279	242	808	136	4,03
11	393	287	1767	555	4,25
12	363	232	1212	191	4,01
13	323	146	1212	191	4,67
14	282	116	959	139	4,15
15	393	196	1262	141	4,93
16	224	257	1313	358	4,54
17	265	131	1060	237	4,28
18	322	282	1262	278	4,03
19	307	267	1313	289	3,79
20	322	237	1111	373	3,79
21	265	202	808	479	4,15
22	252	222	1161	121	3,66
23	373	510	1414	106	4,15
24	282	131	1060	103	4,03
25	282	161	1363	106	4,15
26	434	91	1262	156	3,66
27	343	373	1262	424	4,28
28	282	166	1161	166	4,15
29	242	181	1363	146	4,15
30	353	-	1363	82	3,90

Pat.-Nr.	Transf.	IgA	[illegible]	[illegible]	Albumin
31	360	355	830	156	4,03
32	224	190	1040	282	3,90
33	307	210	1040	145	4,03
34	352	223	1200	58	4,28
35	293	245	830	73	4,15
36	320	129	1360	273	4,54
37	251	93	1000	97	4,67
38	322	98	1280	67	4,89
39	251	141	1040	61	4,03
40	198	152	901	143	3,66
41	211	146	1090	212	4,15
42	293	238	1240	73	4,40
43	293	183	937	85	4,40
44	265	298	1240	173	4,80
45	224	393	1400	301	3,79
46	224	223	1490	136	3,79
47	293	298	1080	320	4,15
48	189	177	830	196	3,55
49	279	164	660	204	4,15
50	399	230	1080	158	4,03
51	322	164	1040	91	3,55
52	279	102	1080	103	4,80
53	323	202	111	515	4,15

Pat.-Nr.	Coerulopl.	α_2-Makro.	RBP	Ges.-Eiweiß	HbA_{1w}
1	30,7	540	7,18	7,53	-
2	48,4	374	5,94	6,92	-
3	58,5	458	3,40	7,23	11,0
4	58,5	226	3,16	6,37	-
5	18,5	334	5,20	6,43	11,6
6	27,6	515	5,94	7,42	-
7	22,8	373	4,80	7,40	-
8	39,5	530	7,02	8,07	-
9	-	499	5,50	6,75	11,3
10	29,8	646	4,80	7,00	10,5
11	27,6	600	5,64	8,56	8,0
12	30,7	641	5,78	7,76	9,7
13	30,7	343	6,08	7,78	10,1
14	13,5	328	4,40	7,45	8,4
15	33,6	424	4,94	8,34	-
16	17,5	323	4,94	6,36	-
17	29,8	333	4,66	7,34	8,8
18	35,5	515	8,70	7,51	-
19	27,9	555	6,24	7,04	7,8
20	27,9	636	6,86	7,58	-
21	35,5	530	7,34	8,52	14,7
22	35,5	388	3,52	6,30	-
23	29,8	540	5,64	7,72	11,0
24	27,9	353	5,94	6,38	8,8
25	33,6	434	3,76	7,64	9,8
26	45,7	434	4,14	8,16	12,5
27	29,8	434	3,40	7,45	-
28	22,6	378	4,14	6,89	-
29	22,8	474	2,76	7,64	7,6
30	37,0	577	2,64	7,15	-

Pat.-Nr.	Coendiopl.	D_{CO}-Makro			
31	[illegible]	364	[illegible]	[illegible]	[illegible]
32	[illegible]	298	[illegible]	[illegible]	
33	[illegible]	406	[illegible]	[illegible]	[illegible]
34	[illegible]	450	[illegible]	[illegible]	[illegible]
35	[illegible]	450	[illegible]	[illegible]	
36	[illegible]	424	[illegible]	[illegible]	[illegible]
37	[illegible]	336	[illegible]	[illegible]	[illegible]
38	26,1	392	[illegible]	[illegible]	-
39	25,1	392	[illegible]	[illegible]	-
40	[illegible]	364	4,59	6,94	[illegible]
41	[illegible]	420	[illegible]	[illegible]	-
42	[illegible]	364	[illegible]	8,05	12,1
43	37,5	392	2,98	7,49	-
44	33,6	286	3,73	8,26	7,8
45	33,6	420	3,26	8,24	-
46	29,8	466	3,12	7,52	10,6
47	37,5	378	2,56	[illegible]	9,6
48	30,7	452	2,84	7,85	14,8
49	[illegible]	378	[illegible]	[illegible]	12,5
50	49,2	324	3,04	7,41	14,3
51	58,8	298	3,42	6,77	10,1
52	31,7	350	2,84	6,81	8,7
53	37,5	358	2,90	7,45	-

Elektrophorese der KLD

Pat.-Nr.	Albumin	α_1	α_2	ß	y	(g/dl)
1	4,26	0,29	1,15	0,87	0,96	
2	3,56	0,45	0,95	0,89	1,07	
3	4,71	0,22	0,79	0,43	1,09	
4	3,55	0,32	0,86	0,72	0,93	
5	4,17	0,23	0,64	0,60	0,79	
6	3,22	0,18	0,55	0,37	0,85	
7	4,69	0,27	0,74	0,63	1,08	
8	4,86	0,29	1,07	0,71	1,14	
9	-	-	-	-	-	
10	4,51	0,22	0,81	0,65	0,81	
11	5,09	0,31	0,85	0,76	1,55	
12	4,99	0,24	0,72	0,86	0,95	
13	5,07	0,21	0,61	0,74	1,14	
14	5,01	0,26	0,69	0,61	0,88	
15	5,35	0,31	0,74	0,60	1,34	
16	4,03	0,22	0,59	0,41	1,13	
17	4,79	0,25	0,68	0,66	0,97	
18	4,38	0,22	0,98	0,72	1,21	
19	4,60	0,25	0,85	0,55	0,78	
20	4,93	0,27	0,83	0,67	0,88	
21	5,65	0,20	1,07	0,74	0,85	
22	4,12	0,23	0,64	0,54	0,78	
23	4,72	0,23	0,70	0,78	1,29	
24	4,15	0,21	0,54	0,54	0,94	
25	4,90	0,24	0,70	0,63	1,18	
26	4,61	0,27	0,89	0,76	1,63	
27	4,42	0,25	0,79	0,56	1,43	
28	4,34	0,24	0,68	0,51	1,12	
29	5,13	0,29	0,73	0,66	0,83	
30	4,61	0,24	0,67	0,44	1,19	

Pat.-Nr.	Albumin	α_1	α_2	ß	γ	(g/dl)
31	4,72	0,25	0,82	0,66	1,01	
32	4,70	0,30	0,71	0,73	1,16	
33	4,53	0,26	0,88	0,84	1,18	
34	4,80	0,25	0,85	0,70	1,46	
35	4,36	1,04 (2x)	0,72	0,95	0,17	
36	–	–	–	–	–	
37	5,08	0,29	0,93	0,51	1,12	
38	4,76	0,23	0,60	0,65	1,05	
39	4,99	0,25	0,77	0,62	1,16	
40	4,28	0,22	0,79	0,48	1,18	
41	4,67	0,23	0,74	0,56	1,23	
42	4,88	0,29	0,88	0,59	1,42	
43	4,85	0,27	0,74	0,49	1,14	
44	4,97	0,36	0,81	0,80	1,31	
45	4,65	0,26	0,81	0,64	1,89	
46	4,48	0,19	0,87	0,66	1,32	
47	4,69	0,24	0,70	0,66	1,34	
48	4,90	0,25	0,86	0,70	1,15	
49	4,90	0,25	0,81	0,61	0,77	
50	4,76	0,23	0,79	0,56	1,07	
51	4,30	0,20	0,73	0,60	0,90	
52	4,49	0,22	0,67	0,60	0,84	
53	4,66	0,24	0,69	0,51	1,36	

Korrelationskoffizienten zur Serumzinkkonzentration

Protein/Enzym	KND	KLD	alle diab. Kinder
AP	r = 0,0659	r = 0,2102	r = 0,1497
AP/GE	r = 0,1709	r = 0,0863	r = 0,1085
LDH	r = -0,0040	r = 0,3990	r = 0,2617
LDH/GE	r = 0,0938	r = 0,4070	r = 0,3057
LAP	r = 0,4830	r = 0,1607	r = 0,2759
LAP/GE	r = 0,6167	r = 0,1901	r = 0,3423
Aldolase	r = 0,0803	r = 0,0211	r = 0,0799
Aldolase/GE	r = 0,1527	r = 0,0377	r = 0,1022
Lipase	r = -0,2162	r =-0,2009	r = -0,1927
Lipase/GE	r = -0,1551	r =-0,1854	r = -0,1728
Transferrin	r = -0,2646	r = 0,0838	r = -0,0105
Transferrin/GE	r = 0,0186	r = 0,1664	r = 0,1004
IgA	r = -0,1841	r = 0,1445	r = 0,0666
IgA/GE	r = -0,0799	r = 0,1788	r = 0,1099
IgG	r = 0,0942	r =-0,1474	r = -0,0663
IgG/GE	r = 0,3854	r =-0,0822	r = 0,0807
IgM	r = -0,0693	r =-0,2590	r = -0,1939
IgM/GE	r = 0,1075	r =-0,2240	r = -0,1329
Albumin	r = 0,0587	r =-0,0723	r = -0,0123
Albumin/GE	r = 0,4922	r = 0,0855	r = 0,1634
Coeruloplasmin	r = -0,0893	r =-0,0751	r = -0,0697
Coeruloplasmin/GE	r = 0,0558	r =-0,0128	r = 0,0065

α_2-Makroglobulin	r = -0,0659	[illegible]	0,0693
α_2-Makroglobulin/GE	r = 0,1377	[illegible]	0,1996
RBP	r = -0,0788	[illegible]	0,0989
RBP/GE	r = 0,1007	[illegible]	0,0724
Ges.-Eiweiß	r = -0,4744	r = -0,2332	[illegible]
$HbA_{1}w$	r = 0,0092	r = -0,1446	r = -0,0930
$HbA_{1}w$	r = 0,2717	r = 0,0170	r = 0,0628
α_1	r = -0,4789	r = 0,0834	r = -0,0703
α_2	r = -0,3647	r = -0,0798	r = -0,0175
ß	r = -0,2135	r = 0,1869	r = 0,0818
γ	r = -0,3385	r = -0,1302	r = -0,1781
Albumin (Elpho)	r = -0,4545	r = 0,0810	r = -0,0899

Klinische Parameter der diabetischen Kinder (die Alters- und Wachstumsdaten wurden den Unterlagen der Diabetiker-Ambulanz der Universitätskinderklinik der FU Berlin entnommen)
Die ersten 8 Daten sind die Parameter der KND, die restlichen die der KLD.

Pat.-Nr.	Dezimalalter (Jahre)	Wachstumsrate cm/Jahr	Wachstumsrate/ P 50	Serumzinkkonzentration (µg/l)	Geschlecht
KND					
1	9,9	5,22	0,95	1,25	w
6	6,0	5,79	0,98	0,88	m
7	5,4	1,81	0,29	1,09	m
8	12,3	6,56	0,81	1,40	w
13	8,4	7,05	1,28	0,77	w
14	12,5	5,52	0,73	0,71	w
16	14,3	4,20	2,34	1,22	w
21	13,6	5,20	1,58	1,19	w

Pat.-Nr.	Dezimalalter (Jahre)	Wachstumsrate cm/Jahr	Wachstumsrate/ P 50	Serumzinkkonzentration (µg/l)	Geschlecht
KLD					
3	11,6	5,19	0,64	1,02	w
7	16,2	2,37	1,24	1,21	m
10	10,5	11,05	2,17	1,61	m
12	15,8	4,47	1,49	1,30	m
13	15,1	1,04	0,19	0,93	m
14	11,5	2,20	0,44	1,06	m
15	15,8	1,01	0,37	0,98	m
17	13,7	2,40	0,80	1,22	w
18	13,1	0,55	0,08	1,06	m
21	15,8	4,35	1,40	0,68	m
22	10,2	8,01	1,56	1,04	m
24	16,5	1,90	1,11	0,99	m
25	14,1	5,30	0,56	1,32	m
26	14,3	1,60	0,89	1,12	w
27	14,4	4,35	2,56	1,02	w

Pat.-Nr.	Dezimalalter (Jahre)	Wachstumsrate cm/Jahr	Wachstumsrate/ P 50	Serumzinkkonzentration (µg/l)	Geschlecht
KLD					
28	13,3	2,30	0,55	1,13	w
29	16,6	7,50	5,00	0,80	m
30	11,1	7,10	1,45	1,06	m
32	13,0	4,30	0,79	0,75	w
33	13,3	3,60	0,86	1,02	w
34	13,9	15,80	1,68	0,96	m
37	7,9	5,50	0,98	1,00	w
38	12,4	10,70	0,79	1,36	m
39	14,7	4,01	0,55	1,41	m
42	11,9	0,00	0,00	1,06	m
43	12,3	2,40	0,30	0,92	w
47	11,0	6,10	0,94	0,99	w
49	11,8	6,20	0,74	1,32	w

Danken möchte ich in besonderem Maße Herrn Prof. Dr. Karl E. Bergmann für die Überlassung des Themas und die stets hilfreiche Unterstützung dieser Arbeit.

Frau H. Bund und Herrn M. Wuthe, sowie Schwester M. Hasala, Kinderklinik der FU Berlin danke ich für ihre Unterstützung und konstruktive Mitarbeit bei der praktischen Durchführung.

Für angenehme, großzügige und interessierte Zusammenarbeit und die Überlassung wichtiger klinischer Parameter danke ich Herrn Prof.Dr.B. Weber, Kinderklinik der FU Berlin.

Lebenslauf

Name	:	Wolfgang Borchers
Geburtsdatum	:	13.08.1954
Geburtsort	:	Dortmund
Familienstand	:	verheiratet, ein Kind
Eltern	:	Heinrich Borchers, Dorothea Borchers, geb. Loose
Schulbesuche	:	Grundschule Dortmund Adalbert-Stifter-Gymnasium Castrop-Rauxel
Studium	:	Humanmedizin in Marburg/Lahn und Berlin
Berufliche Tätigkeit	:	Seit dem 01.05.1984 wissenschaftlicher Angestellter des Bundesgesundheitsamtes im Rahmen eines Forschungsprojektes für Herz- und Kreislaufkrankheiten seit dem 1. 1. 86 Assistenzarzt in einer Fachklinik für Herz- und Kreislaufkrankheiten

Papyrus-Druck GmbH Berlin ☎ 3416451
Dissertationen

Berlin 1986